

Das respiratorische System

Physiologie und Pathophysiologie

Horst Huckauf

Document type

Textbook

This version is available at

<https://doi.org/10.17169/refubium-32699>

Year of publication

2021

Terms of use

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International license:
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

„Das Funktionieren eines Organismus verlangt exakte physikalische Gesetze“ (E. Schrödinger: Was ist Leben ?).

Das respiratorische System

Physiologie und Pathophysiologie

H. Huckauf

Charité Campus Mitte – Universitätsmedizin Berlin

Inhaltsverzeichnis

1. Die koordinierte Mechanik der Atmung

Das Prinzip der Funktionsabläufe zwischen äußerer und innerer Atmung, die Funktion des Bronchialsystems und der Atemfluß, die Atempumpe, das Zwerchfell, die Interkostalmuskulatur, Mechanik der Inspiration und Expiration, Funktionsstörungen der Thoraxwand.

1.1 Funktion des Bronchialsystems und der Atemfluß,

1.2 die Atempumpe,

1.3 die Mechanik der Inspiration und Expiration,

1.4 Funktionsstörungen der Thoraxwand.

2. Die elastischen Eigenschaften der Lungen

Retraktionsdruck und Compliance, die statische Compliance bei gesunden und erkrankten Lungen, die oberflächenaktiven Substanzen („surfactant“), „surfactant“ und Auswirkungen auf die Atemfunktion.

2.1 Retraktionsdruck und Compliance,

2.2 statische Compliance bei Lungenerkrankungen,

2.3 „surfactant“, die oberflächenaktiven Substanzen,

2.4 „surfactant“ und Auswirkungen auf die Atemfunktion.

3. Die Mechanik der Atemwege

Atemwegswiderstand, maximaler Atemfluss bei forcierter Inspiration und Expiration, der Tiffeneau-Test, die Zeitkonstante der forcierten Expiration der VC, die maximale Fluß/Volumen Kurve, die „Equal Pressure Point Theorie“.

3.1 Atemwegswiderstand,

3.2 der Atemfluss bei forcierter Expiration und Inspiration der Vitalkapazität,

3.3 Tiffeneau-Test,

3.4 die Zeitkonstante der Volumen/Zeit Kurve,

3.5 „Isovolumen Druck/Fluß Kurve“ und maximale Fluß/Volumen Kurve,

3.6 „Equal Pressure Point Theorie“.

4. Die maximale Fluß/Volumen Kurve in der Diagnostik von Atemwegsobstruktionen

Die Diagnostik von Stenosen der großen Atemwege, die Diagnostik peripherer Atemwegsobstruktionen.

4.1 Stenose der großen Atemwege,

4.2 periphere Atemwegsobstruktionen.

5. Die Lungenvolumina

Normale Lungenvolumina, Lungenvolumina bei Atemwegs-/Lungenerkrankungen, die Atemreserven, Bestimmungsmethoden, Standardbedingungen.

5.1 Normale Lungenvolumina,

5.2 Lungenvolumina bei Atemwegs-/Lungenerkrankungen,

5.3 die Atemreserve,

5.4 Bestimmungsmethoden.

6. Der pulmonale Kreislauf

Normale und fetaler Kreislauf, der pulmonale Gefäßwiderstand.

6.1 Normaler pulmonaler Kreislauf,

6.2 fetaler Kreislauf,

6.3 pulmonaler Gefäßwiderstand.

7. Die Ventilation

Die Funktion der Ventilation, die Funktionsgrößen der Ventilation, anatomischer Totraum/Atemzugvolumen, Beziehung zwischen CO_2 und alveolärer Ventilation, die Bohrsche Gleichung, die Ventilation aus energetischer Sicht.

7.1 Die Funktion der Ventilation,

7.2 Funktionsgrößen der Ventilation,

7.3 anatomischer Totraum/Atemzugvolumen,

7.4 Beziehung CO_2 -Abgabe, P_{aCO_2} und alveoläre Ventilation,

7.5 Ventilation aus energetischer Sicht.

8. Der Einfluß der Gravitation auf die Ventilation und Perfusion der Lungen

Gravitation und Ventilation, Gravitation und Perfusion, Gravitation und Intrapleuraldrucke, Einfluß der Gravitation auf das Verhältnis von Ventilation/Perfusion.

8.1 Gravitation und Ventilation,

8.2 Gravitation und Perfusion,

8.3 Gravitation und Intrapleuraldruck,

8.4 Gravitation und das Verhältnis Ventilation/Perfusion.

9. Diffusion und diagnostische Bedeutung

Alveolokapilläre Membran, die Ungenauigkeit der Gasdiffusion, die alveolokapilläre O_2 -Diffusion, die O_2 -Diffusion im Erythrozyten, die Diffusionskapazität der Lungen, die Diffusion und der Gasaustausch, die Bestimmung der Diffusionskapazität der Lungen, TLCO und TLCO/VA und respiratorische Erkrankungen.

9.1 Die alveolokapilläre Membran,

9.2 Ungenauigkeit der Gasdiffusion,

9.3 alveolokapilläre O_2 -Diffusion,

9.4 Diffusion im Erythrozyten,

9.5 Diffusionskapazität der Lungen,

9.6 Diffusion und Gasaustausch,

9.7 Bestimmung der Diffusionskapazität,

9.8 TLCO und TLCO/VA und respiratorische Erkrankung.

10. Partialdruck der physiologischen Gase

Gaspartialdrucke in der Inspiration, alveolärer O₂-Partialdruck, die O₂-Kaskade.

10.1 Gaspartialdrucke in der Inspiration,

10.2 alveolärer O₂-Partialdruck,

10.3 O₂-Kaskade.

11. Der O₂-Transport

Der O₂-Transport im Blut, Sauerstoffbindung an Hämoglobin, Sauerstoffbindungskurve des Erwachsenen, Lageänderung der O₂-Bindungskurve, die Adaptation der die O₂-Bindungskurve bei Gasaustauschstörungen, die Affinität des fetalen Hämoglobins(HbF), der Gasaustausch in der Plazenta, Adaptation der O₂-Bindungskurve bei Gasaustauschstörungen.

11.1 O₂-Transport im Blut,

11.2 Sauerstoffbindung an Hämoglobin,

11.3 Sauerstoffbindungskurve des Erwachsenen,

11.4 Lageänderung der O₂-Bindungskurve,

11.5 O₂-Affinität des fetalen Hämoglobin,

11.6 Gasaustausch in der Plazenta

11.7 Adaptation der Sauerstoffbindungskurve bei Gasaustauschstörungen.

12. CO₂-Transport

CO₂-Transport von der Zelle zur Alveole, CO₂-Hb-Dissoziationskurve, Hamburger-Shift, Haldane Effekt.

12.1 CO₂-Transport im Blut,

12.2 CO₂-Dissoziationskurve.

13. Das Puffersystem

Physiologische Puffer, Bikarbonat-Puffersystem (Henderson-Hasselbalch Gleichung), die Stabilität des Säure-Basen-Haushaltes, Störungen und Kompensationen im Säure-Basen Haushalt.

13.1 Physiologische Puffer,

13.2 Bikarbonat-Puffersystem,

13.3 Stabilität des Säure-Basen-Haushaltes,

13.4 Störungen und Kompensation im Säure-Basen-Haushalt.

14. Ventilation/Perfusion und Gasaustausch

Bedeutung von Ventilation/Perfusion für den Gasaustausch, Ventilation/Perfusion-Shuntvolumen-physiologischer Totraum, Ventilation/Perfusion und alveoloarterielle O_2 -Druckdifferenz $AaPO_2$ ($AaDO_2$), Ventilation/Perfusion Inhomogenität und CO_2 -Eliminierung.

14.1 Bedeutung von Ventilation/Perfusion für den Gasaustausch,

14.2 Ventilation/Perfusion, Shuntvolumen und physiologischer Totraum,

14.3 Ventilation/Perfusion und alveoloarterielle O_2 -Druckdifferenz,

14.4 Inhomogenität von Ventilation/Perfusion und CO_2 -Eliminierung.

15. O_2 -Verbrauch und Energiegewinnung

Die O_2 -Aufnahme/Verbrauch, die aerobe Energiegewinnung, die anaerobe Energiegewinnung.

15.1 O_2 -Verbrauch,

15.2 aerobe Energiegewinnung,

15.3 anaerobe Energiegewinnung.

16. Hypoxämie-Toleranz in großen Höhen und bei Erkrankungen

Subtypen der Hypoxämie, O_2 -Adaptation an große Höhen, physiologische und biochemische Kompensationsmechanismen, die Zeitabhängigkeit der Entwicklung von Kompensationsmechanismen.

16.1 Subtypen der Hypoxämie,

16.2 O_2 -Adaptation an große Höhen,

- 16.3 Kompensationsmechanismen bei respiratorischen Erkrankungen,
- 16.4 physiologische Kompensationsmechanismen,
- 16.5 biochemische Kompensationsmechanismen,
- 16.6 Zeitabhängigkeit von Kompensationsmechanismen.

17. Die Lungeninsuffizienz

Akute und chronische Gasaustauschstörung, pulmonale Insuffizienz und das kardiovaskuläre System.

- 17.1 akute und chronische Gasaustauschstörung,
- 17.2 pulmonale Insuffizienz und kardiovaskuläres System.

18. Die Kontrolle der Atmung

Cholinerge Kontrolle, adrenerge Kontrolle, Nicht-Adrenerge-Nicht-Cholinerge System (NANC), zentrale Kontrolle der Atmung, Bedeutung der Chemorezeptoren für die CO₂ Regulation, Regulierung der Atmung durch chemo-sensible O₂-Rezeptoren, zentrale Kontrolle durch mechanische Lungensignale.

- 18.1 Cholinerge Kontrolle,
- 18.2 adrenerge Kontrolle,
- 18.3 Nicht-Adrenerge-Nicht-Cholinerge System (NANC),
- 18.4 zentrale Kontrolle der Atmung,
- 18.5 Bedeutung der CO₂-Chemorezeptoren,
- 18.6 Bedeutung der chemosensiblen O₂-Rezeptoren,
- 18.7 zentrale Kontrolle durch mechanische Lungensignale.,

19. Physiologie des Schlafes

Schlafmuster, die Ventilation während des Schlafes, hämodynamische Änderungen während des Schlafes.

- 19.1 Schlafmuster,
- 19.2 Ventilation während des Schlafes,
- 19.3 hämodynamische Änderungen während des Schlafes.

20. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom

Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS), zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom.

20.1 Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS),

20.2 zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom.

21. Grundzüge der körperlichen Belastung

Durchführung von Belastungstesten, Belastungsteste bei Patienten mit COPD, Belastungsteste bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD = Interstitial Lung diseases), Belastungsteste bei Adipositas, belastungsinduzierte hämodynamische Funktionsänderungen bei Gesunden und kardiopulmonalen Erkrankungen.

21.1 Durchführung der Belastungsteste,

21.2 Belastung bei kardiopulmonalen Erkrankungen,

21.3 Belastungsteste bei Patienten mit COPD,

21.4 Belastungsteste bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen,

21.5 Belastungsteste bei Adipositas,

21.6 belastungsinduzierte hämodynamische Funktionsänderungen bei Gesunden und kardiopulmonalen Erkrankungen.

22. Normalwerte

Normalwerte

23. Funktionsgleichungen

Empfohlene Funktionsgleichungen

1. Die Mechanik der Atmung

Die koordinierte Mechanik des Funktionsablaufes zwischen äußerer und innerer Atmung

Die Funktion der Lunge vermittelt den Gasaustausch zwischen der Außenluft und den Gewebezellen des Körpers. Dieser Prozeß umfaßt drei Stadien:

Die Ventilation zur „Auffrischung“ der Alveolarluft mit O_2 und Expiration von CO_2 aus dem Stoffwechsel.

Die alveolokapilläre Diffusion der Gase durch die alveolokapilläre Membran.

Die Lungenperfusion mit Verteilung des Blutes in allen Lungenarealen und Rückfluss des Blutes aus der Lunge in den großen Kreislauf.

Abb.1 veranschaulicht schematisch den koordinierten Funktionsablauf zwischen der äußeren (Lunge) und der inneren Atmung (Zellstoffwechsel) wie er allen Eukaryoten gemeinsam ist. Beide Atmungssysteme stehen durch ein Transportsystem (Zirkulation) miteinander in Verbindung. Das Transportsystem ermöglicht den Antransport der für die Energie des Stoffwechsels notwendigen Substrate und den Abtransport der Stoffwechselendprodukte aus der Zellatmung. Der Übertritt der beteiligten Gasmoleküle durch die Barrieren zwischen den Systemen erfolgt per diffusionem.



Abb.1. Koordinierte dynamische Abläufe garantieren den lebenswichtigen Energiebedarf des Zellstoffwechsels.

1.1 Die Funktion des Bronchialsystems und der Atemfluss

Die Ventilation der Lungen beruht auf dem abgestimmten Zusammenwirken zwischen der Thoraxwand und dem Zwerchfell. Der Mechanismus ist vergleichbar mit dem einer Pumpe, in der das Zwerchfell als „Pumpkolben“ den wichtigsten Atemmuskel darstellt. Die Effektivität der Ventilation ist abhängig vom Zustand der mechanischen Eigenschaften der Atempumpe. Das Atemwegssystem selbst hat zwischen der Trachea und den Bronchioli terminalis lediglich die Leitungsfunktion für den Gastransport. Die Bronchien teilen sich dichotom in jeweils zwei Äste. Gelegentlich wird auch eine Dreiteilung der Bronchien gefunden. Die Verzweigungen sind mit einem Laubbaum vergleichbar. Aus den letzten knorpelhaltigen Bronchioli (Bronchioli terminales) gehen die Bronchioli respiratorii hervor, die als Übergangszone anzusehen sind (Abb.2). In den Bronchioli respiratorii, in deren Wänden schon Alveolen nachgewiesen werden, beginnt die Gasaustauschzone. Durch die weitere Aufzweigung der Bronchioli respiratorii in die Ductus alveolares und deren Einmündung in sackförmig angeordnete Alveolen entsteht eine große Gasaustauschfläche. Nach Weibel werden in einer normalen Lunge 300 Millionen und nach Hayek sogar 400 Millionen Alveolen angenommen. In den Bronchioli terminales ist der Atemfluss so minimal und daher für die Fortbewegung der Luftmoleküle in die Alveolen bedeutungslos. Die Tatsache, dass in den Bronchioli terminales der Atemfluss schon minimal ist, schützt die respiratorische Zone vor dem Eindringen von Fremdmaterial. Wegen des sehr niedrigen Atemflusses deponieren sich die meisten Fremdkörperpartikel in der Wand der kleinen Bronchien wie den Bronchioli terminales und Partikel $< 2\mu$ gelangen wegen des kaum noch vorhandenen Atemflusses nicht in den Alveolarraum. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist dies auch der Grund dafür, dass z. B. Partikel des Zigarettenrauches nicht in den Alveolarraum gelangen. Die chronische Bronchitis des Rauchers beginnt als entzündliche Antwort auf die Deposition von Zigarettschadstoffen in den kleinen Bronchien einschliesslich Bronchioli terminales.

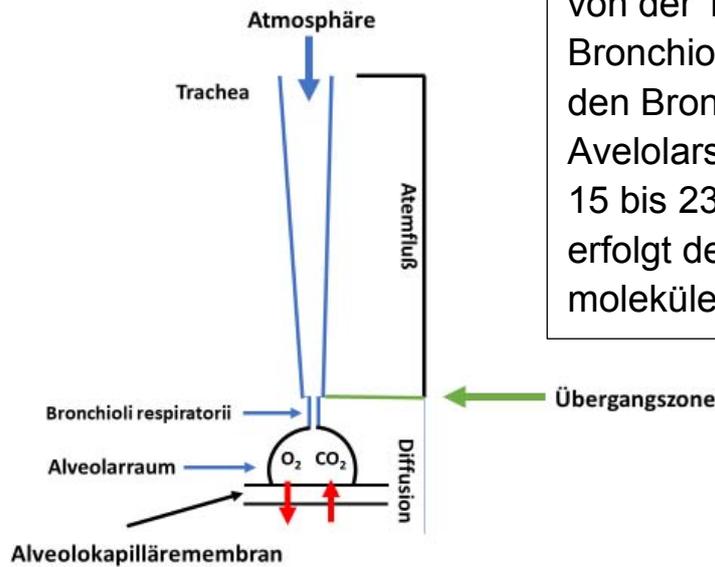


Abb.2. Das Bronchialsystem umfaßt von der Trachea bis zu den Bronchioli terminales 14 und von den Bronchioli respiratorii bis zu den Alveolarsäckchen die Generationen 15 bis 23. Ab der Übergangszone erfolgt der Transport der Luftmoleküle nur noch per diffusionem.

In der Gasaustauschzone ist für die Fortbewegung der Gasmoleküle allein die Diffusion massgeblich. Diffusion bedeutet die Wanderung von Molekülen aufgrund der Brownschen Molekülbewegung vom Orte höherer Konzentration zu Orten niedriger Molekülkonzentrationen mit dem Ziel eines Konzentrationsausgleiches.

1.2 Die Atempumpe

Durch die Aktivität der Inspirationsmuskulatur wird der Brustkorb gedehnt und die Lunge nimmt an Volumen zu. Die Muskulatur muss zu diesem Zweck den Rückstelldruck der Lungen („elastic recoil“) und der Thoraxwand, den Atemwegswiderstand gegen den Atemfluss sowie den inerten Widerstand der Luftsäule im Tracheobronchialtrakt überwinden.

Das Zwerchfell ist der wichtigste Atemmuskel. Die Aktivität der Interkostalmuskulatur ist bei normaler Atmung im Vergleich zum Zwerchfell von nachgeordneter Bedeutung. Erst bei forcierter Atmung wie bei körperlichen Belastungen hat die Interkostalmuskulatur eine größere Funktionsbedeutung. In Krankheitsfällen wie einem Status asthmaticus sind auch die „Atemhilfsmuskeln“ oder die akzessorische Atemmuskulatur (Mm. sternocleidomastoideus, Mm. scalenus, Mm. trapezius, Nackenmuskeln) zusätzlich unterstützend aktiv.

Die Funktion des Zwerchfelles

Das Zwerchfell ist der wichtigste Atemmuskel. Durch die Zwerchfellkontraktion kaudalwärts nimmt der Intrapleuraldruck weiter ab; der Intra-

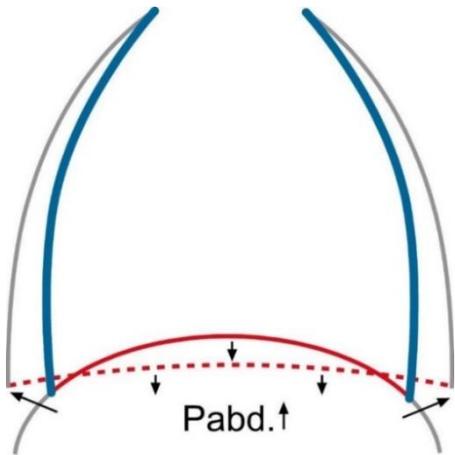


Abb.3. Wirkung der Zwerchfellmotorik auf die Atemfläche. Durch die Kontraktion des Zwerchfelles wird die Lunge nach kaudal erweitert. Gleichzeitig kommt es zu einem Druckanstieg im Abdominalraum, der die unteren Rippen nach außen drückt und eine weitere Ausdehnung der Lungenoberfläche bewirkt.

thorakalraum vergrößert sich und ermöglicht eine Zunahme des Lungenvolumens. Gleichzeitig vergrößert sich auch durch das Tiefer-treten des Zwerchfelles der Druck im Abdominalraum. Der erhöhte Abdominaldruck drückt die unteren Rippen nach außen und unterstützt dadurch zusätzlich die Erweiterung des intrathorakalen Raumes mit einer weiteren Zunahme des Lungenvolumens (Abb.3.). Bei einer tiefen Inspiration kann sich das Zwerchfell bis 10 cm nach kaudal bewegen. Das Zwerchfell wird motorisch durch den N. phrenicus versorgt, der im Halswirbelsäulenbereich(C4/C5) seine motorischen Vorderwurzeln hat. Bei einer Parese des Zwerchfelles kommt es zu einem Zwerchfellhochstand. Die Parese selbst ist durch Schnüffeln röntgenologisch oder sonographisch leicht sichtbar zu machen. Der paretische Zwerchfellanteil bewegt sich, während der nicht paretische Anteil sich kaudalwärts bewegt. Die Länge der Muskelfasern des Zwerchfelles bestimmt massgeblich die Muskelkraft. In der Expiration kommt es im Gegensatz zu der Inspiration zu einer Verkürzung der Muskelfasern und dadurch zu einer Abnahme der Muskelkraft. Die Abhängigkeit von der Faserlänge hat eine klinische Bedeutung. Bei einer Lungenüberblähung (Lungenemphysem) kommt es zu einer Abflachung und Tiefer-treten des Zwerchfelles. Das abgeflachte Zwerchfell geht mit einer eingeschränkten Verkürzung der Muskelfasern einher. Die Muskelkraft ist dadurch herabgesetzt und damit von nachteiliger Bedeutung für die

Atemmechanik. Der physikalische Zusammenhang lässt sich auch mit dem Gesetz nach Laplace erklären:

$$P = 2T/r$$

P = Druck als Folge der Muskelkontraktion und Beschreibung der Größe der Muskelkraft.

T = Muskelspannung

r = Radius der Muskelwölbung

Durch das abgeflachte Zwerchfell vergrößert sich der Radius der nur flachen Wölbung im Vergleich zu einem normal gewölbten Zwerchfell. Bei angenommener gleichbleibender Muskelspannung nimmt der Druck ab. Dieser Effekt ist gleichbedeutend mit der Abnahme der Muskelkraft. Das tiefgetretene und nur flach gewölbte Zwerchfell als Folge der Lungenüberblähung ist daher für die Ventilation nur eingeschränkt effektiv.

Die Funktion der Interkostalmuskulatur

Die Fasern der Mm. intercostales externi verlaufen schräg von kranial nach kaudal im Interkostalraum. Durch ihre Kontraktion werden die Rippen gehoben und dadurch der Durchmesser des Thorax erweitert. Die Fasern der Mm. intercostales interni verlaufen gegenläufig. Im Falle ihrer Kontraktion wird das Sternum nach kaudal gezogen und der Thoraxinnenraum mit Abnahme des Lungenvolumens verkleinert (Abb.4.).

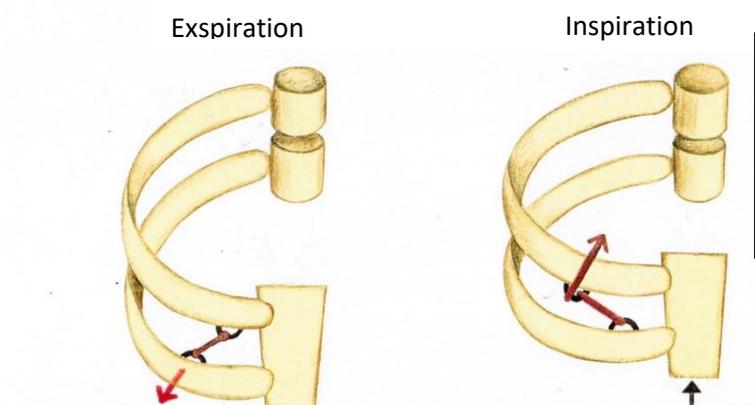


Abb.4. Wirkung der Interkostalmuskulatur auf die Inspiration und Expiration (s.Text).

Bei körperlichen Belastungen wird die Expiration aktiv unterstützt. In diesem Falle beteiligt sich auch die Abdominalmuskulatur (Mm. rectus abdominales) an dem Atemvorgang. Durch die Kontraktion der Bauch-

wandmuskulatur erhöht sich der Druck im Abdominalraum und drückt zur Unterstützung der Expiration das Zwerchfell nach kranial.

1.3 Die Mechanik der Inspiration und Expiration

Die Mechanik des respiratorischen Systems und der dadurch ermöglichten Ventilation hat die Aufgabe, den O_2 -Bedarf des Stoffwechsels und die Entsorgung des aus dem Stoffwechsel anfallenden CO_2 zu garantieren. Im ausgeatmeten Zustand (Ruhezustand) besteht ein Kräftegleichgewicht zwischen den Lungen (Dehnungszug nach innen) und der Thoraxwand (Dehnungszug nach außen). Der Druck in den Alveolen und der atmosphärische Druck am Mund sind gleichgroß (Abb 5.). Der Pleuradruk liegt etwa 2 mmHg unter dem atmosphärischen Druck.

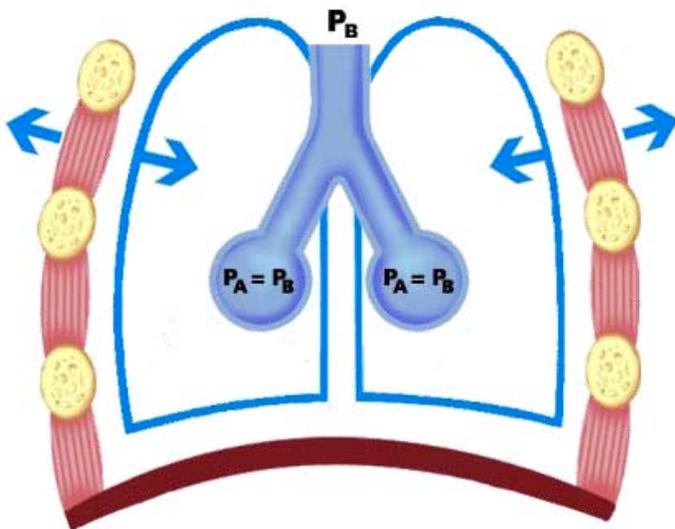


Abb.5. Im Ruhezustand (Atemmittellage) besteht zwischen dem nach innen ziehenden elastischen Lungendruck und dem nach außen ziehenden Thoraxwanddruck ein Kräftegleichgewicht. Der Alveolardruck (P_A) entspricht dem Munddruck (Barometerdruck = P_B).

Der Atemfluß setzt einen Druckgradienten zwischen dem Mund und den Alveolen sowohl in der Inspiration als auch in der Expiration voraus. Die Inspiration ist nur möglich, wenn in den Alveolen gegenüber dem Munddruck (Barometerdruck = P_B) ein Unterdruck entsteht, während in der Expiration ein höherer alveolärer Druck gegenüber dem Munddruck erforderlich ist.

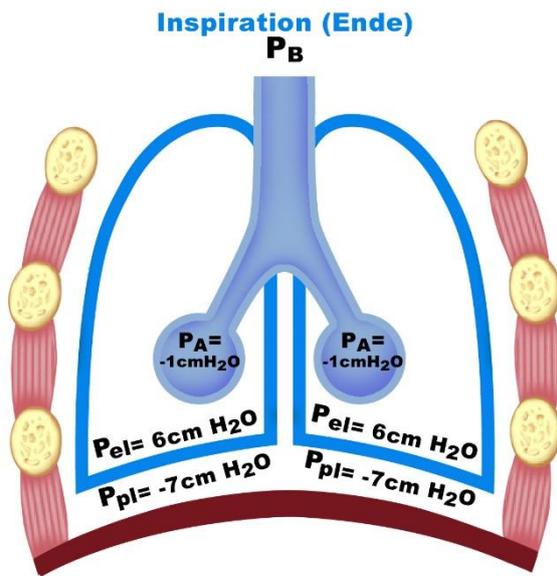


Abb.6. In der Inspiration erweitert sich durch die Kontraktion des Zwerchfelles der Innenraum des Thorax bei gleichzeitiger Dehnung der Brustwand nach außen. Eine konsekutive Vergrößerung der Lungen mit Zunahme des Rückstellzuges („elastic recoil“) und einer zunehmenden Erniedrigung des Intrapleuraldruckes sind die Folge. Der resultierende negative Druckgradient zwischen Atmosphäre und den Alveolen ermöglicht den inspiratorischen Atemfluß.

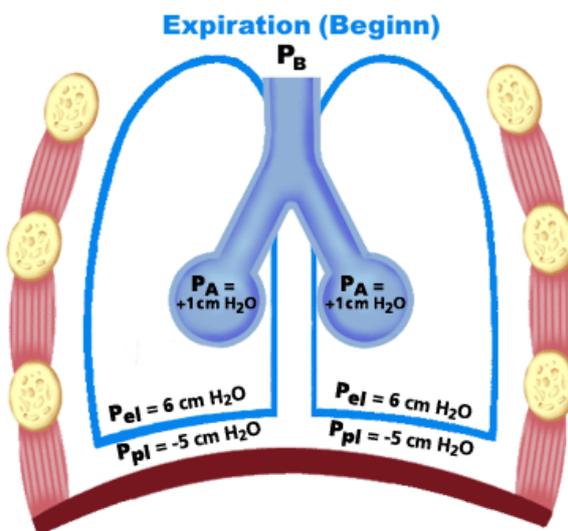


Abb.7. Die Expiration erfolgt passiv. Das Zwerchfell relaxiert. Eine Reduktion des Thoraxraumes bei gleichzeitiger Rückstellung der Brustwand ist die Folge. Der Intrapleuraldruck (P_{pl}) steigt an und der elastische Druck (P_{el}) des Lungenparenchyms bewirkt durch den Zug nach innen einen supraatmosphärischen Druck in den Alveolen. Der resultierende positive Druckgradient zwischen den Alveolen- und Munddruck ermöglicht den expiratorischen Atemfluß.

In der Inspiration wird durch die Kontraktion der Inspirationsmuskulatur der Brustkorb erweitert und die Lunge dehnt sich aus. Die Inspiration ist Folge einer aktiven Muskelarbeit. Bei diesem Vorgang kommt es zu entscheidenden Druckänderungen, die einen Druckgradienten zwischen den Alveolen und dem Munddruck als Voraussetzung für den Atemfluss bewirken. Durch den Dehnungszug der Thoraxwand nach außen und der Zunahme des Rückstellzuges der vergrößerten Lungen kommt es zu

einer weiteren Druckerniedrigung im Intrapleuralraum. Die Druckdifferenz zwischen dem Intrapleuraldruck und dem Rückstellzug der Lungen ist negativ. Die Folge ist ein Unterdruck in den Alveolen gegenüber dem Munddruck (Abb.6.). Der resultierende negative Druckgradient zwischen Alveolen und Munddruck ermöglicht den inspiratorischen Atemfluß. Im völlig eingeatmeten Zustand besteht erneut ein Kräftegleichgewicht zwischen dem nach innen wirkenden Rückstellzug der Lungen und dem nach außen wirkenden Dehnungszug der Thoraxwand. Es besteht keine Druckdifferenz mehr zwischen dem jetzt höheren negativen Intrapleuraldruck und Rückstellzug der Lungen. Der alveoläre Druck gleicht dem Munddruck; die Inspiration ist beendet.

Bei der Ausatmung relaxiert die Atemmuskulatur besonders des Zwerchfelles und das Lungenvolumen wird mit abnehmendem Thoraxinnenraum kleiner. Durch das Nachlassen des Dehnungszuges der Thoraxwand nimmt der Intrapleuraldruck zu und der nach innen wirkende positive Rückstellzug des Lungenparenchyms dominiert. Der Druck in den Alveolen wird gegenüber dem atmosphärischen Druck am Mund positiv (Abb.7.). Der resultierende positive Druckgradient zwischen den Alveolen und dem Mund ist die Voraussetzung für die Expiration. Durch die Ausatmung zieht somit die Lunge den Thorax wieder in den Ruhezustand zurück und es besteht am Ende der Expiration erneut ein Kräftegleichgewicht zwischen den Lungen und der Thoraxwand. Die Druckdifferenz zwischen Alveolen und Mund ist null.

1.4 Funktionsstörungen der Thoraxwand

Erkrankungen der Atempumpe haben zwangsläufig Rückwirkungen auf die Ventilation. Verletzungen der Thoraxwand mit Rippenfrakturen sind meist nur von vorübergehender Bedeutung für die Atemmechanik. Selbst eine nicht achsengerechte Konsolidierung von Rippenfrakturen ist ohne Bedeutung für die Beeinträchtigung der Atemfunktion. Schwere entzündliche Pleuraprozesse (z.B. Empyem) können allerdings bei nicht erfolgreicher Behandlung zu einer ausgedehnten narbigen Verdickung der Pleura und/ oder Verwachsungen zwischen der Pleura parietalis et visceralis der Pleura und der Brustwand führen, die nicht nur die Beweglichkeit der anliegenden Thoraxwand einschränken sondern auch eine Ausdehnungsbehinderung der Lungen (Restriktion) bewirken. Bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen mit fortgeschrittenem Emphysem kommt es durch die chronische Überblähung zu einem

Tiefertreten und einer Abflachung des Zwerchfelles. Es bildet sich zudem infolge der chronischen Überblähung der Lungen eine Fassform des Thorax mit eingeschränkter Thoraxwandbeweglichkeit.

2. Die elastischen Eigenschaften der Lungen

2.1 Retraktionsdruck und Compliance

Die von der Inspirationsmuskulatur zu überwindenden Widerstände resultieren überwiegend aus dem Elastizitätsverhalten der Thoraxwand und der Lungen. Der elastische Druck (Retraktionsdruck, „elastic recoil“) der Lungen tendiert dazu, das Organ durch den Zug nach innen zu verkleinern. Der „elastic recoil“ der Lungen ist dem „elastic recoil“ der Thoraxwand entgegengerichtet. Dadurch entsteht im Intrapleuralraum ein negativer Druck. Die Elastizität der Lungen ist durch die Elastin- und Kollagenfasern im Interstitium der Lungen bedingt. Von nahezu gleichwertiger Bedeutung für das mechanische Verhalten der Lungen sind zudem die oberflächenaktiven Substanzen („**surfactant**“, **die oberflächenaktiven Substanzen**). Die elastischen Eigenschaften der Lungen werden durch die geometrische Veränderung der vernetzten elastischen Fasern ähnlich einem Nylonstrumpf ermöglicht. Ein Nylonfaden für sich lässt sich nicht dehnen. Die Dehnung des Nylonstrumpfes ist nur durch die Änderung der Fasernetze möglich. Die Elastizität der Lungen gehorcht nicht dem Hook'schen Gesetz (*elastische Formänderungen sind den formändernden Kräften proportional*). Es besteht eine Alinearität zwischen der von der Inspirationsmuskulatur aufgebrauchten Kraft und der Volumenänderung. Da die aufgebrauchte Muskelkraft der Druckänderung im Intrapleuralraum und Alveolarraum proportional ist, kann mit Hilfe der Druckänderung bei der Atmung und der dadurch bedingten Volumenänderung der Lungen die Dehnungsfähigkeit der Lungen (Compliance) bestimmt werden. Die Dehnungsfähigkeit der Lunge lässt sich mit Hilfe der Druck/Volumen Beziehung am Lungenmodell anschaulich darstellen.

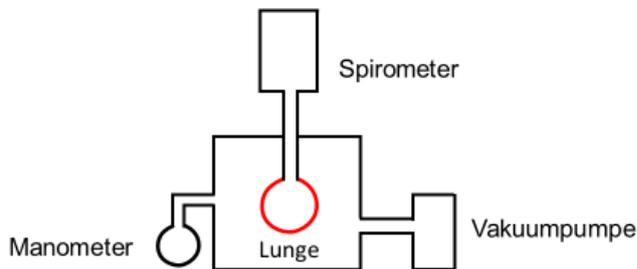


Abb.8. Modellversuch zur Bestimmung der Volumen/ Druck Beziehung der Lungen (s.Text).

Versuch (Abb.8.): In einem Glaskolben ist eine durch Autopsie oder chirurgisch entnommene Lunge eingebracht. Die Lunge ist mit einem Volumenmesser (Spirometer) und der Glasbehälter ist mit einer Vakuumpumpe und einem Manometer verbunden. Mit zunehmendem Luftentzug aus dem Glasbehälter und dadurch eintretender Druckminderung in dem Behälter kommt es zur Ausdehnung und Volumenzunahme der Lunge. Die einzelnen Messpunkte zur Darstellung der Druck/Volumen Beziehung werden immer dann ermittelt, wenn kein Luftfluss infolge Pumpstillstand besteht. Auf diese Weise erhält man die statische Druck/ Volumen Kurve der Lunge (Abb.9). Inspiration und Expiration sind nicht gleichverlaufend sondern bilden eine Hysterese (griech. hysteros = hinterher, später). Allen elastischen Systemen ist eine Hysterese eigen. Aus dem Kurvenverlauf geht in der Gesamtbetrachtung die Alinearität der Druck/Volumen Beziehung der Lungen hervor. Bei höheren Lungenvolumina wird der Kurvenverlauf flacher, da zur Volumenänderung ein höherer Dehnungsdruck erforderlich ist. Die Lunge wird mit zunehmenden Lungenvolumina „steifer“.

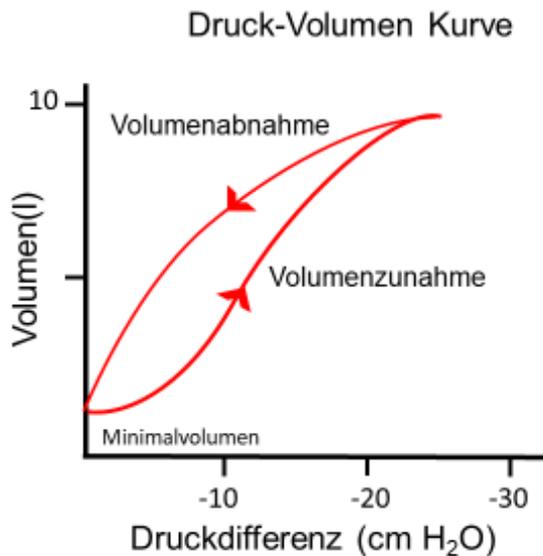


Abb.9. Statische Druck/ Volumen Beziehung der Lunge am Modell, s.Text. Der Kurvenverlauf demonstriert die Alinearität der Druck/Volumen Beziehung. Mit zunehmender Volumenzunahme wird die Lunge „steifer“.

Die Messung der statischen Compliance

Zur Ermittlung der statischen Druck/Volumen Beziehung der Lungen beim Menschen wird die Volumenänderung mittels Spirometer gemessen. Die Bestimmung der notwendigen Druckdifferenz zwischen dem Intrapleuraldruck und dem Alveolardruck (transpulmonale Druckdifferenz) ist aufwendig. Der intraösophageale Druck entspricht weitgehend dem die Lungen umgebenden Intrapleuraldruck. Der Intrapleuraldruck kann daher indirekt über einen Ballon zur Erfassung der Druckschwankungen bestimmt werden. Der Ballon ist am unteren Ende einer Ösophagussonde angebracht und wird etwa 5 cm oberhalb des Ösophaguseinganges in den Magen plaziert. Der Alveolardruck ist bodyplethysmographisch messbar. Die Differenz zwischen dem intrapleuralen und alveolären Druck entspricht dem transpulmonalen Druck. Die einzelnen Messpunkte werden jeweils bei Atemstillstand registriert (statische Bestimmung). Die Druck/Volumen Beziehung wird expiratorisch von der Totalkapazität bis zum Residualvolumen ermittelt. Die normale Druck/Volumen Beziehung der Lungen zeigt einen kurvilinearen Verlauf (Abb.10.). Im mittleren Bereich der Vitalkapazität ist der

Verlauf annähernd linear. Die Dehnungsfähigkeit der Lunge (Compliance = C_{stat}) kann daher annähernd in Höhe der FRC bestimmt werden:

$$C_{\text{stat}} = \frac{\text{Volumenänderung}}{\text{Transpulmonale Druckänderung}}$$

Bei einem erwachsenen Lungengesunden beträgt die C_{stat} der Lungen unabhängig vom Geschlecht 200ml/cmH₂O. Da die Größen der Menschen einschließlich der Lungen unterschiedlich sind, kann zum besseren Vergleich die spezifische Compliance bestimmt werden (C_{stat} dividiert durch die zugehörige Funktionelle Residualkapazität (FRC) bzw. Thorakales Gasvolumen(TGV)). (Die Lungenvolumina)

2.2 Statische Compliance bei Lungenerkrankungen

Abb.11. zeigt neben der normalen statischen Druck/Volumen Kurve auch die Änderung der Elastizität der Lungen bei unterschiedlichen Lungenerkrankungen. Im Falle eines Lungenemphysems ist die C_{stat} als Folge des Elastizitätsverlustes der Lungen erhöht (schlaffe Lunge) und im Falle einer Lungenfibrose (steife Lunge durch Narbenbildungen) ist die C_{stat} erniedrigt. Die Methode zur Bestimmung der C_{stat} der Lungen wird nicht routinemäßig angewandt. Nur im Zusammenhang mit besonderen Fragestellungen ist die Ermittlung der C_{stat} hilfreich.

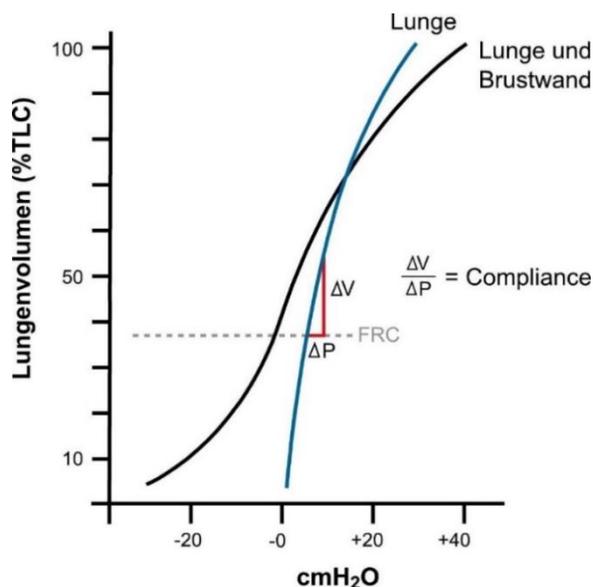


Abb.10. Druck/Volumen Kurve der statischen Compliance der Lungen und der Thoraxwand. Kurvilinearer Verlauf der Druck/Volumen Kurve der Lungen. Annähernde Linearität im Bereich der FRC.

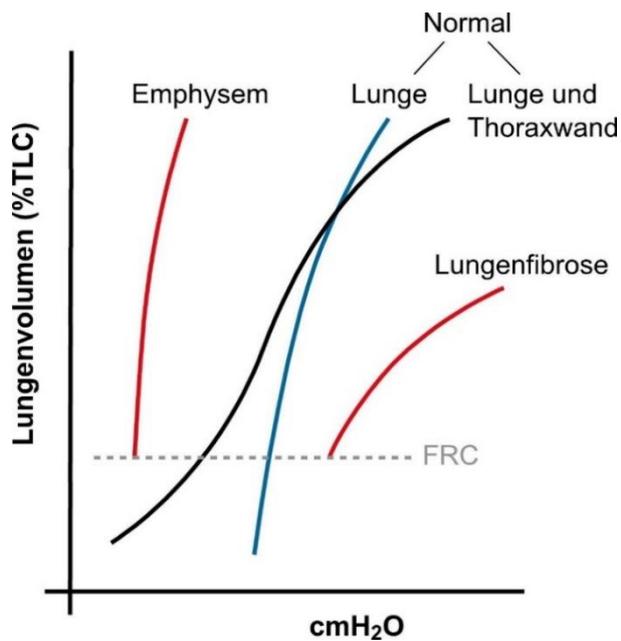


Abb.11. Bei chronischen Erkrankungen kann es zu einer Änderung der C_{stat} der Lungen kommen. Durch den Elastizitätsverlust der Lungen als Folge eines Emphysems wird die Lunge „schlaffer“ und C_{stat} ist erhöht. Bei einer Lungenfibrose bewirkt die Versteifung des Lungenparenchyms infolge von Vernarbungsprozessen eine Abnahme der C_{stat} .

2.3 „surfactant“, die oberflächenaktiven Substanzen

Von gleichwertiger physiologischer Bedeutung wie das elastische Verhalten für die Mechanik der Lungen ist die Wirkung der oberflächenaktiven Substanzen, die sich als ein dünner Film auf den Alveolen ausbreiten. Das Lungenparenchym besitzt etwa 300 bis 400 Millionen Alveolen. Diese Alveolen haben nicht den gleichen Durchmesser und somit eine unterschiedliche Ausdehnung. Wie an der Grenzschicht Wasser/Flüssigkeit besteht auch an der Grenzschicht Luft/Alveolaroberfläche eine Oberflächenspannung. Oberflächenspannungen tendieren dazu, die Oberfläche zu verkleinern. Am Beispiel einer Seifenblase oder eines Luftballons, die beide elastische Wände aufweisen, kann die Wirkung der Oberflächenspannung verständlich gemacht werden. Die Oberflächenspannung versucht die Oberfläche der Blase oder des Ballons zu reduzieren und erhöht dadurch den Druck in der Blase. Mit Hilfe des Gesetzes von Laplace kann der Innendruck der Blase oder des Ballons berechnet werden:

$$P = \frac{2T}{r}$$

Je kleiner der Radius (r) desto größer ist der Innendruck (P) infolge der Einwirkung der Oberflächenspannung (T). Würde man zwei Alveolen mit unterschiedlichem Durchmesser miteinander verbinden und die Ober-

flächenspannung wäre in beiden Alveolen gleich, würde in der Alveole mit kleinerem Radius der Innendruck stärker ansteigen. Die Folge wäre, dass die Luft aus der kleineren in die größere Alveole gedrückt und die kleinere Alveole kollabieren würde (Abb.12.).

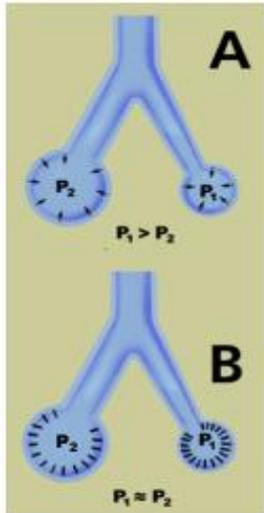
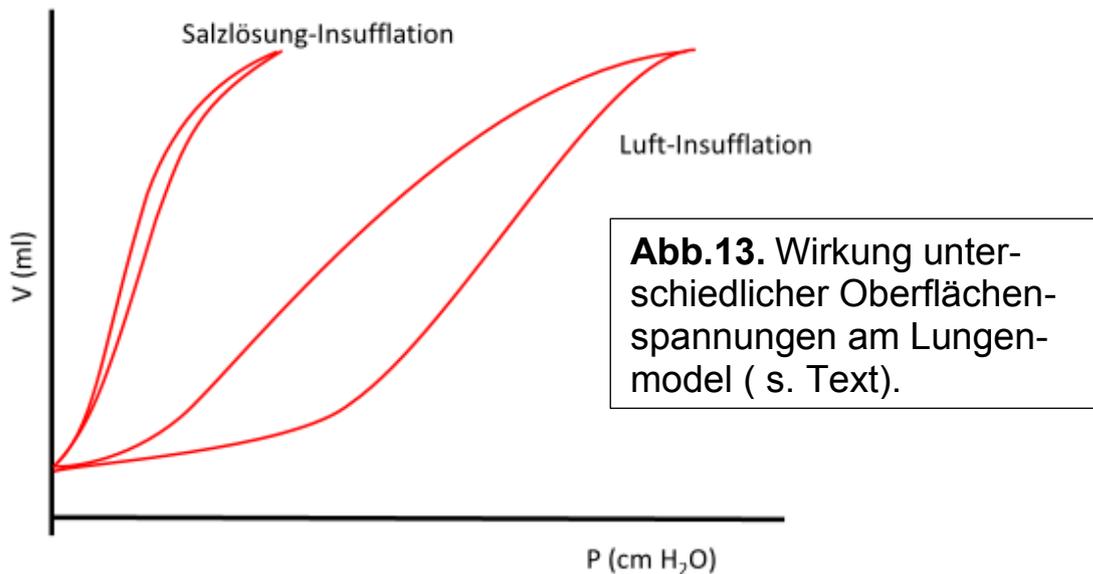


Abb.12. Die Wirkung der Oberflächenspannung auf den Innendruck am Beispiel zweier Alveolen mit unterschiedlichem Radius. Bei gleicher Oberflächenspannung in den Alveolen nimmt der Druck in der kleineren Alveole zu und treibt die Luft in die größere Alveole. Die kleine Alveole droht zu kollabieren (A). Durch dichtere Zusammenlagerung der „surfactant“ Moleküle wird die Oberflächenspannung in den kleinen Alveolen herabgesetzt und die Alveolen kollabieren nicht (B).

Angesichts der zahlreichen Alveolen (300 bis 400 Millionen) muß von unterschiedlichen Alveolardurchmessern ausgegangen werden. Die Konsequenz wäre, dass es zu einer Vielzahl kollabierter Alveolen kommen könnte und die Lunge dadurch instabil würde. Durch die Bildung eines grenzflächenaktiven Oberflächenfilms wird die Wirkung der Oberflächenspannung der Alveolen vermindert und eine Instabilität der Lungen verhindert.



Eine Substanz, die die Oberflächenspannung der Alveolen beeinflussen könnte, wurde schon 1929 von dem schweizer Physiologen Kurt van Nergard vermutet. Der Physiologe instillierte in eine Lunge eine Salzlösung und in eine zweite Lunge nur Luft. Er stellte fest, dass im Falle der Insufflation einer Salzlösung die Lunge eine erhöhte Compliance aufwies. Zur Volumenänderung war nur eine geringe Druckdifferenz erforderlich. Die Lunge war „schlaffer“. Nach Insufflation von Luft in die zweite Lunge zeigte sich eine deutliche Hysterese. Der Druckaufwand für eine bestimmte Volumenänderung war wesentlich höher (Abb.13.). Van Nergard folgerte, dass das unterschiedliche Druck/Volumen Verhalten der untersuchten Lungen auf unterschiedliche Oberflächenspannungen zurückgeführt werden müsse. 1950 konnte John Clements in den USA diese Vermutung bestätigen. An Tieren, die der Inhalation toxischer Substanzen ausgesetzt wurden und ein Lungenödem entwickelten, konnte er feststellen, dass in der Lunge selbst kleine Alveolen nicht alle kollabiert waren. Diese Beobachtung förderte die Suche nach möglichen oberflächenaktiven Substanzen und führte zur Entdeckung von „surfactant“ (Kunstwort: surface active agent). „surfactant“ bildet einen dünnen Film auf der Alveolenoberfläche. Die Substanz besteht aus einem Phosphorlipid in Verbindung mit Proteinen

und Kohlehydraten (Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC). „surfactant“ liegt auf einer wässrigen Unterschicht. Die hydrophilen Lipidanteile des „surfactant“ sind mit dieser Unterschicht fixiert. Die Unterschicht ist dem Inneren der Alveole zugewandt. In den kleineren Alveolen ist die Oberflächenspannung gemindert, weil die „surfactant“ Moleküle dichter zusammengelagert sind als in den größeren Alveolen und die Oberflächenspannung in den kleineren Alveolen dadurch reduziert wird. Die Lagerungsdichte von „surfactant“ ist daher entscheidend für die Wirkung der Oberflächenspannung (Abb.12.). Wenn ein „surfactant“ nicht vorhanden wäre, müsste nach dem Laplace-Gesetz in den kleinen Alveolen die Oberflächenspannung zunehmen (kleiner Radius) und zu kollabieren drohen. Bei der Inspiration mit Zunahme des Lungenvolumens und der Alveolengröße ändert sich die Dichte der „surfactant“-Moleküle und die Oberflächenspannung nimmt zu. Der Rückstellzug der Lungen („elastic recoil“) wird dadurch erhöht. In der Expiration nimmt die Oberflächenspannung wieder ab und erleichtert dadurch die Ausatmung. Die Wirkung von „surfactant“ ermöglicht die bemerkenswerte Tatsache, dass die Lungen trotz der Vielzahl von Alveolen mit unterschiedlichsten Durchmessern mechanisch stabil sind.

Durch die Abnahme der Oberflächenspannung sowohl bei niedrigeren als bei höheren Lungenvolumina wird eine Luftentleerung der kleinen Alveolen infolge der hohen Lagerungsdichte der „surfactant“ Moleküle in größere Alveolen vermieden und der Gefahr eines Kollapses der kleinen Alveolen entgegengewirkt. Die Minderung der Oberflächenspannung durch „surfactant“ verhindert auch, dass es durch eine erhöhte Oberflächenspannung der Alveolen nicht zu einem negativen Druck zwischen Alveolen und Kapillaren und konsekutiv zu einem Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen in die Alveolen kommt. „surfactant“ wird in den Pneumozysten Typ II synthetisiert und durch Zellporen an die Alveolarzelloberfläche sezerniert.

2.4 „surfactant“ und Auswirkungen auf die Atemfunktion

„surfactant“ ist bei unreifen Frühgeborenen mit Respiratory Distress Syndrom (RDS) vermindert. Bei Patienten, die infolge einer schwer verlaufenden Pneumonie ein akutes RDS (ARDS) entwickeln, kommt es ebenfalls zu einer Abnahme des „surfactant“. „surfactant“ ist 12 bis 24 Stunden nach einer kardiovaskulären Bypassoperation reduziert. In all diesen Fällen können je nach Ausmass des Alveolenkollapses

Atelektasen in den Lungen entstehen, die einen rechts-links-Shunt (nicht ventilierter Alveolen bei erhaltener Perfusion) mit Gasaustauschstörung verursachen. In Zusammenhang mit einem Lungenödem sowie durch toxische Lungenschädigungen kann es ebenfalls zu einer Verminderung von „surfactant“ kommen. Als Folge einer inadäquaten mechanischen Beatmung durch Hyperventilation mit großen Atemzugvolumina besteht des Weiteren die Gefahr einer Reduktion von „surfactant“. Durch Langzeitanwendung sehr hoher Sauerstoffpartialdrücke kann es ebenso zu einer Schädigung von „surfactant“ kommen. Diese Schädigung hat als Lorrain-Smith-Effekt besondere Relevanz beim Tauchen (Caissonerkrankung = Dekompressionskrankheit) und bei hyperbarer Sauerstofftherapie.

3. Die Mechanik der Atemwege

Die dichotom sich aufteilenden Atemwege bilden peripherwärts in ihrer Gesamtheit eine zunehmende Querschnittsvergrößerung. Dadurch wird verständlich, dass peripherwärts in der Inspiration mit zunehmendem Lungenvolumen und Dehnungszug des Lungenparenchyms der Atemwegswiderstand gegen den Atemfluß kontinuierlich abnimmt. Der größte Atemwegswiderstand wird durch die Trachea mit ihrem vergleichsweise kleinen Durchmesser verursacht.

3.1 Der Atemwegswiderstand

Der Atemfluss in der Inspiration wie in der Expiration setzt eine Druckdifferenz zwischen dem atmosphärischen Druck und dem Alveolardruck voraus. In der Inspiration entsteht in den Alveolen im Vergleich zum atmosphärischen Druck ein Unterdruck und in der Expiration ein supraatmosphärischer Druck. Die Druckdifferenzen sind erforderlich, um den Widerstand der Atemwege gegen den Atemfluss zu überwinden. Dieser Widerstand ist massgeblich durch die Reibung des Luftstromes an den Wänden des Tracheobronchialbaumes bestimmt. Gemäß dem Ohmschen Gesetz im elektrischen Stromkreis ist der Atemfluss (\dot{V}) proportional der Druckdifferenz ($P_B - P_{alv}$) und umgekehrt proportional dem Widerstand (R)

$$\dot{V} = \frac{P_B - P_{alv}}{R}$$

Mehrere Faktoren beeinflussen die Größe des Atemwegswiderstandes. Von entscheidender Bedeutung ist das Lungenvolumen (Abb.14.). Bei höheren Lungenvolumina entsteht ein stärkerer Dehnungszug auf die Atemwege und der Atemwegsquerschnitt erweitert sich. Der Atemwegswiderstand nimmt ab. Der reziproke Wert der Resistance ($1/R$) entspricht der Conductance der Atemwege. Die Conductance nimmt mit zunehmendem Lungenvolumen zu. Einen zusätzlichen Einfluss auf den Atemwegswiderstand hat die Länge der Atemwege, der Tonus der glatten Atemwegsmuskulatur sowie die Dichte und Viskosität der Gase. Die Größe der einzelnen beteiligten Faktoren ändern somit den Atemwegswiderstand in beiden Atemphasen.

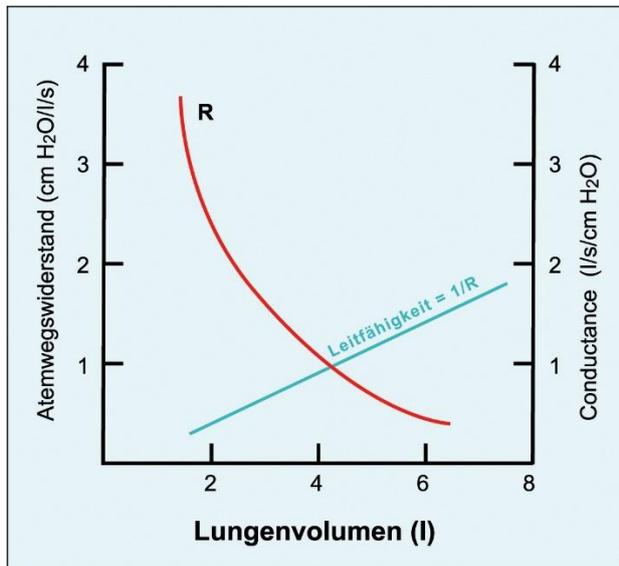


Abb.14. Mit zunehmendem Lungenvolumen wirkt sich der „elastic recoil“ erweiternd auf die Atemwege aus. Die Leitfähigkeit (Conductance = $1/R$) nimmt konsekutiv zu.
R = Atemwegswiderstand.

Im Gegensatz zum Lungenparenchym sind die Atemwege ein weitgehend nicht elastisches System. Dieses nicht elastische System beansprucht bei normaler Atmung etwa 30% des energetischen Aufwandes. 75-80% der gesamten nicht elastischen Arbeit entfällt auf die Überwindung des Atemflusswiderstandes. Bei einem Lungengesunden beträgt der Atemwegswiderstand 1-3 cm H₂O bei einem Atemfluss von 1 l/s. Bei Ruheatmung beträgt der Atemwiderstand des Pharynx und Larynx 25% des gesamten Atemwegswiderstandes. Die Widerstände der Trachea, der Lappenbronchien und Segmentbronchien betragen etwa 80% des Gesamtwiderstandes. Die kleinen Atemwege unter 2 mm Durchmesser beteiligen sich nur zu 20% an dem Gesamtwiderstand der Atemwege. Dieser geringe Anteil am Gesamtwiderstand ist aufgrund der alveolarwärts zunehmenden Vergrößerung des Gesamtquerschnittes der Atemwege verständlich.

In den Atemwegen herrscht sowohl eine laminare als auch eine turbulente Strömung vor. Bei einer laminaren Strömung laufen die Stromlinien parallel zueinander und überschneiden sich nicht. Es besteht damit innerhalb der parallel verlaufenden Gasmoleküle untereinander nur eine geringe Reibung. Bei einer Änderung der Atemstromrichtung an den Aufzweigungen der Bronchien oder der Überschreitung einer kritischen Geschwindigkeit des Luftstromes kann es zu einer Verwirbelung der Stromlinien kommen. Die Stromlinien reiben gegeneinander. Man spricht

dann von einer turbulenten Strömung.

Der Atemwegsquerschnitt der kleinen Atemwege übertrifft den Querschnitt der großen Atemwege (Trachea und der Glottis). Die Atemflußgeschwindigkeit ist daher in den kleinen Atemwegen geringer als in den großen Atemwegen. Die Strömung ist laminar, während in den großen Atemwegen mit einem geringen Querschnitt die Strömung turbulent ist. Im Falle einer laminaren Strömung ist besonders die Viskosität des Gases von massgeblicher Bedeutung; während bei einer turbulenten Strömung die Gasdichte eine bestimmende Größe ist. Das erklärt z.B. die Abnahme einer Obstruktion in den großen Atemwegen durch die Inhalation von Helium, das eine geringere Gasdichte als Luft hat.

Bei einer laminaren Strömung lässt sich der Atemfluss mit Hilfe des *Gesetzes von Hagen-Poiseuille* beschreiben:

$$\dot{V} = \frac{(P_1 - P_2) \pi r^4}{8 \eta l}$$

$P_1 - P_2$ = Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende einer Röhre
 $\pi = 3,14$, η = Viskosität, r = Radius, l = Länge.

Geringfügige Änderungen des Radius bedeuten somit bei einer laminaren Strömung schon eine beträchtliche Vermehrung des Atemflusses. Bei einer turbulenten Strömung ist der treibende Druck proportional dem Quadrat des Atemflusses: $P_1 - P_2 = K \times \dot{V}^2$.

Ob eine laminare in eine turbulente Strömung umschlägt, lässt sich durch die *Reynold'sche Zahl (Re)* ermitteln. Re ist eine dimensionslose Zahl, die übertragen auf das Atemwegsystem durch das Produkt aus mittlerem Atemfluss, Radius der Atemwege und Gasdichte dividiert durch die Gasviskosität bestimmt wird:

$$Re = \frac{2r \bar{v} d}{\eta}$$

\bar{v} = mittlere Flußgeschwindigkeit, d = Gasdichte, η = Gasviskosität.

$Re > 2000$ bedeutet der Atemfluss ist turbulent; bei $Re < 2000$ ist der Fluss laminar.

Der Atemwegswiderstand (Resistance) kann nur bodyplethysmographisch ermittelt werden. Der größte Anteil des Atemwegswiderstandes entfällt auf die großen Atemwege (etwa 80%). Eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes in den kleinen Atemwegen muss beträchtlich sein, um den Resistance-Wert messbar zu erhöhen. Die Bestimmung der Resistance setzt eine lineare Funktion zwischen dem treibenden Druck und Atemfluss voraus. Phasenverschiebungen zwischen dem Druck und Atemfluss gehen mit einer Alinearität in der Resistance-Schleife einher. Der Grund ist ein Zusammenwirken von Blindwiderständen und Wirkwiderständen. Der Wirkwiderstand entspricht dem tatsächlichen Atemwegswiderstand (Ohmscher Widerstand). Der Blindwiderstand entsteht in Lungenarealen, die nicht an der Ventilation teilnehmen (z.B. Emphysemblasen). Es kommt in diesen Arealen zu einer atmungsabhängigen Druckentwicklung infolge Dekompression und Kompression der Luft. Diese Druckentwicklungen ohne begleitendem Atemfluss werden bodyplethysmographisch zusammen mit dem treibenden Druck für den Atemfluß gemessen und verursachen die Phasenverschiebung in der Resistance-Schleife. Eine Alinearität der Resistance-Schleife erlaubt daher aus physikalischer Sicht nicht die Bestimmung des Atemwegswiderstandes nach dem Ohmschen Gesetz. Die bodyplethysmographisch bestimmten Atemwegswiderstandswerte entsprechen im Falle einer Alinearität nicht dem wirklichen Atemwegswiderstand.

3.2 Der Atemfluss bei forcierter Expiration und Inspiration der Vitalkapazität

In den Anfängen der Bestimmung der Lungenfunktionsdiagnostik war die Bestimmung der statischen und dynamischen Funktionsparameter nur mit dem Wasserspirometer möglich. Die zunehmende Kenntnis von physiologischen Informationen, die das forcierte Atemmanöver beinhalten, hat dazu geführt, dass heute die Darstellung der forcieren Expiration und Inspiration der Vitalkapazität als maximal forcierte Fluss/Volumen Kurve (MFV = Maximal Flow/Volume) Eingang in die Diagnostik atemmechanischer Störungen gefunden hat. Die zuerst bevorzugte Volumen/Zeit Kurve der forcieren Expiration enthält die gleichen

Informationen wie die MFV Kurve. Die Analyse der MFV Kurve ermöglicht jedoch eine umfangreichere diagnostische Aussage.

3.3 Der Tiffeneau-Test

Volhard erkannte schon 1903, dass bei einer forcierten Expiration der Vitalkapazität in ein Glockenspirometer das Manöver bei einem Emphysematiker langsamer verläuft als bei einem Gesunden. Tiffeneau und Pinelli haben 1947 dieses Manöver erstmals als Volumen/Zeitkurve (Abb.15.) aufgezeichnet. Sie haben zur Beurteilung des forcierten Ausatemvorganges die Bestimmung des in 1 Sekunde forciert ausgeatmeten Volumens als eine Funktionsgröße vorgeschlagen. Ihnen ist es zu verdanken, dass dieser Test, obwohl er einem unphysiologischen Atemvorgang entspricht, in der Lungenfunktion eine große diagnostische Bedeutung erlangt hat. Der 1-Sekunden-Test (auch „absolute 1-Sekundenkapazität“) wird heute in den Lungenfunktionsprotokollen als FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 Second) angegeben. FEV₁ ist zusätzlich zur inspiratorischen oder forciert expirierten Vitalkapazität in Beziehung zu setzen (FEV₁/IVC, FEV₁/FVC). Die amerikanische Literatur bevorzugt die Relation Forced Expiratory Volume in 1 Second/Forced Expiratory Vitalcapacity (FEV₁/FVC). Normalerweise beträgt die Relation FEV₁/IVC und FEV₁/FVC > 80%. (Die Lungenvolumina)

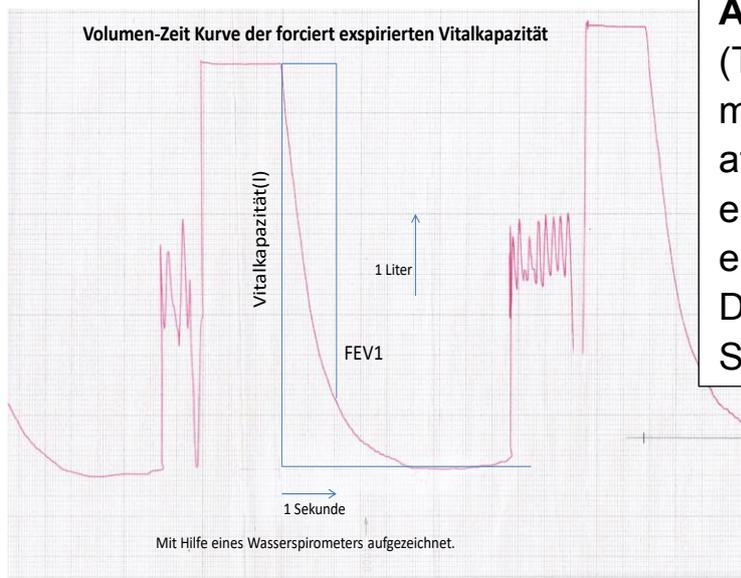


Abb.15. Volumen/Zeit Kurve (Tiffeneau-Test) einer maximal möglichen Ausatmung der Vitalkapazität eines Lungengesunden mit einem Wasserspirometer. Das Manöver ist nach 3 Sekunden beendet.

3.4 Die Zeitkonstante der Volumen/Zeit Kurve

Das zu inspirierende und expirierende Volumen ist nur aufgrund des Druckgradienten zwischen Mund und Alveolen möglich. Der dadurch ermöglichte Atemfluss ist von der Compliance der Lungen und den Widerständen der Atemwege gegen den Fluss abhängig. Stände für die Atemphasen eine unbegrenzte Zeit zur Verfügung würden diese Einflußfaktoren keine Rolle spielen und nur der treibende Druck würde den Atemfluss bestimmen. In der Inspiration begünstigt der Dehnungszug des Lungenparenchyms durch Erweiterung der Atemwege den Atemfluß. In der Expiration lässt der Dehnungszug der Lungen infolge der Volumenminderung nach und die Atemwege verengen sich. *Die Expirationsphase ist somit das schwächste Glied in der Dynamik der Ventilation.* Diese Tatsache macht auch verständlich, dass die Analyse der forcierten Expiration der Vitalkapazität die herausragende Bedeutung in der Diagnostik atemmechanischer Störungen hat. Die Volumenänderung/Zeit während einer forcierten Expiration der Vitalkapazität nimmt vom Beginn bis zum Ende des Ausatemvorganges exponentiell ab. Der exponentielle Abfall hängt mit der Änderung der Länge der Atemwege und dem Durchmesser der Atemwege als Folge der Dehnungsänderungen des Lungenparenchyms zusammen. Die allgemeine Gleichung einer exponentiellen Funktion schreibt sich $f(x) = a^x$. a ist als Basis ein reeller Wert außer 1, x ist der Exponent oder die Variable der Funktion. Die Größe von a bestimmt die Steilheit des Verlaufes der graphisch dargestellten Exponentialfunktion. Bezogen auf die Volumen/Zeit Kurve entspricht a der Anfangsgeschwindigkeit (Volumenänderung/Zeit) der forcierten Expiration. Die Anfangsgeschwindigkeit bestimmt dann den Verlauf der nachfolgenden Volumenänderung über die Zeit. Würde die Volumenänderung gemäß der hohen Anfangsatemgeschwindigkeit über die Atemphase linear abfallen, wäre die Expiration im Vergleich zu einem exponentiellen Volumenabfall nach kurzer Zeit beendet. Diese Annahme ist verständlich, wenn man die Tangente an die Anfangsgeschwindigkeit anlegt. Abb.16. demonstriert einen solchen scheinbaren linearen Ablauf und die dafür erforderliche Zeit in Abhängigkeit von der Größe des Steigungswinkels der Tangente. Wenn sich die Anfangsgeschwindigkeit während der Expiration unverändert fortsetzen und der Volumenabfall sich linear ändern würde, wäre der gesamten Ausatemvorgang in x Sekunden beendet. Diese Zeit kann in Analogie zum elektrischen Stromkreis mit kapazitivem

und Ohmschen Widerstand als Zeitkonstante angenommen werden ($T = R \times C$). Gemäß der Anfangsgeschwindigkeit würde innerhalb der Zeitkonstante $1T$ eine Volumenänderung von 63%, bei $2T$ 87% und bei $3T$ 95% erfolgt sein (Abb.16.). Die Größe der Zeitkonstanten vermittelt somit Informationen über den dynamischen Zustand des respiratorischen Systems während einer forcierten Expiration der Vitalkapazität. Eine geringe Anfangsgeschwindigkeit geht mit einer zeitlich verzögerten Volumenänderung und konsekutiv mit verlängerten Zeitkonstanten einher.

Die Effektivität der Ventilation wird letztlich durch eine Vielzahl von Zeitkonstanten einzelner Lungenareale bestimmt. Bei einer normalen Lunge sind die Lungenareale von der Apex bis zur Lungenbasis als Folge der vertikalwärts wirkenden Gravitation (**Gravitation und Ventilation**) unterschiedlich ventiliert. Die Zeitkonstanten der Ventilation stimmen nicht überein. Doch haben diese Inhomogenitäten im Gegensatz zur Gravitationsabhängigkeit der Lungenperfusion nur eine unmassgebliche Bedeutung für die Ventilation. Es kann daher noch von einer weitgehend homogenen Ventilation mit wenig voneinander abweichenden Zeitkonstanten ausgegangen werden. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen kann es allerdings zu beträchtlichen Unterschieden in den Zeitkonstanten der erkrankten Lungenareale und damit zu einer Inhomogenität der Ventilation kommen. Bei zunehmender Zahl der Lungenareale mit verlängerten Zeitkonstanten, deren Ent-leerung als Folge von Atemwegsobstruktionen unterschiedlichen Grades verlangsamt ist und daher den zeitlichen Ablauf der Expiration bestimmen, wird der Verlauf der forciert expirierten Volumen/Zeit Kurve immer flacher. Ein flacher Kurvenverlauf weist somit auf Verteilungsstörungen der Ventilation. Sykes MK et al. haben die Volumen/Zeitkurve der forciert expirierten Vitalkapazität im Hinblick auf die Bedeutung der Zeitkonstante einer gesunden Lunge analysiert. Abb.16. zeigt neben einem normalen Verlauf der Volumen/ Zeit Kurve die Änderung der Zeitkonstanten bei einer obstruktiven Lungenerkrankung als Folge einer inhomogenen Ventilation.

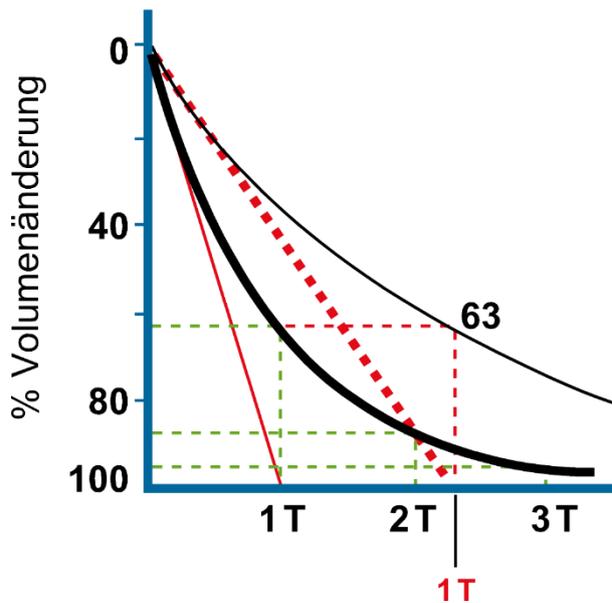


Abb.16. Die Volumenänderung in der Volumen/Zeit Kurve einer forciert expirierten Vitalkapazität erfolgt exponentiell. Der Abfall der Volumenänderung lässt sich durch Zeitkonstanten beschreiben. Ist die Anfangsgeschwindigkeit niedriger resultiert daraus ein flacherer exponentieller Kurvenverlauf als Hinweis auf eine inhomoge Ventilation mit Zunahme der Zeitkonstanten, bei der erst 63% der Vitalkapazität expiriert ist. (Modifiziert nach Sykes MK, Nicoll MW, Campbell EJM. Respiratory Failure. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969; S.14.)

3.5 „Isovolumen Druck/Fluß“ Kurve und maximale Fluß/Volumen Kurve

Die graphische Darstellung des maximalen Atemflusses während einer Inspiration und Expiration in Relation zu dem korrespondierenden veratmeten Volumen (maximale Fluß/Volumen Kurve = MFV) ist heute ein Meilenstein in der Diagnostik atemmechanischer Lungenfunktionsstörungen. Der Analyse der forcierten Expiration einer VC kommt die größere Bedeutung zu. In der MFV Kurve während der forcierten Expiration ist der maximale Atemfluss als Resultierende aus dem Zusammenwirken von Atemwegswiderstand gegen den Gasfluss und dem Rückstellzug („elastic recoil“) der sich ändernden Lungenvolumina zueinander in Beziehung gesetzt. Die Analyse der Isovolumen Druck/Fluß Kurve (Abb.17.) hat einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der dynamischen Abläufe der forcierten Inspiration und Expiration der Vitalkapazität ermöglicht.

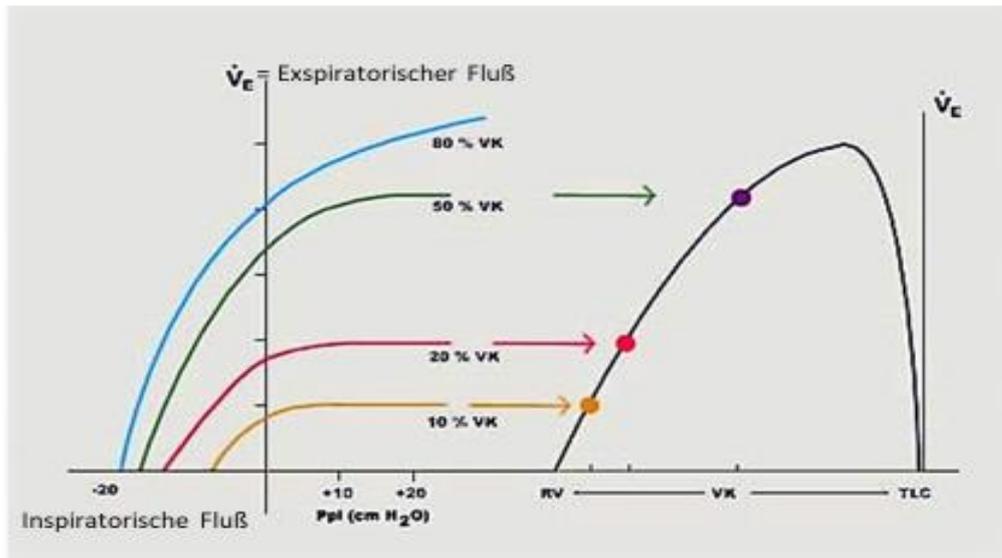


Abb.17. Verlauf der Isovolumen Druck/Fluss Kurve in der forcierten Inspiration und Expiration für niedrige, mittlere und hohe Lungenvolumina. In der forcierten Inspiration kommt es für jedes Teilvolumen der VK (VC) aufgrund der kraftabhängigen Erhöhung des Intra-pleuraldruckes zu einem kontinuierlichen Anstieg des Atemflusses. In der forcierten Expiration steigt der Atemfluß kraftabhängig bei hohen Teilungenvolumina ebenfalls kontinuierlich an. Bei niedrigen und mäßiggradig erhöhten Teilvolumina wird für jedes Teilvolumen ein maximal möglicher Atemfluß erreicht, der trotz weiterem Anstieg des intrapleurales Druckes konstant bleibt. Die Größe des maximalen Atemflusses ist volumenabhängig (in Anlehnung an Fry DL, Hyatt RE. Am J Med 1960; 29: 672-689).

In dem Diagramm der Isovolumen Druck/Fluss Kurve ist der intrapleurale Druck während einer forcierten Inspiration und Expiration gegen das jeweilige veratmete Teilungenvolumen aufgetragen. Der maximale Atemfluss während einer forcierten Inspiration ist kraftabhängig und erreicht kein Maximum. Bei einer forcierten Expiration steigt der Atemfluß im Bereich hoher Lungenvolumina kraftabhängig an und hat kein Maximum. Dagegen kommt es bei mäßiggradigen und niedrigen Lungenvolumina für jedes Teilvolumen zu einem maximalen Atemfluß,

der trotz weiterer Zunahme des kraftabhängigen Intrapleuraldruckes konstant bleibt. Bei niedrigeren Lungenvolumina ist somit die Größe des Atemflusses kraftunabhängig.

Würde man die Teilvolumina gegen die zugehörigen maximalen Atemflüsse in der forcierten Expiration plotten (Abb.17.), erhält man die maximale Fluß/Volumen Kurve (MFV) wie sie auch in einer Originalkurve auf Abb.18. dargestellt ist.

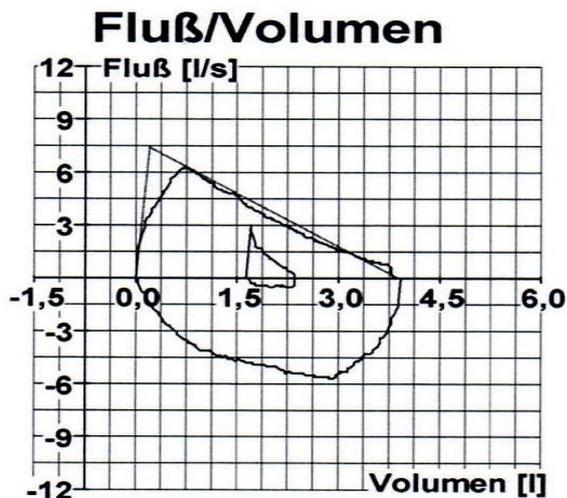


Abb.18. Original registriertes Diagramm einer maximal inspirierten und expirierten Vitalkapazität eines Lungengesunden. Die MFV-Kurve demonstriert in der forcierten Expiration einen nahezu linearen Abfall des maximalen Atemflusses, der kraftunabhängig ist. Der nicht-lineare Verlauf der MFV Kurve in der Inspiration ist kraftabhängig.

Die Isovolumen/Druck Kurve beschreibt den funktionellen Zusammenhang zwischen dem maximalen Atemfluß und unterschiedlichen Lungenvolumina in der forcierte Inspiration und Expiration einer Vitalkapazität:

1. Bei einer forcierten Expiration der Vitalkapazität ist bei hohen Lungenvolumina der maximale Atemfluss kraftabhängig.
2. Bei mäßiggradigen und niedrigen Lungenvolumina ist der maximale Atemfluss in Beziehung zu dem korrespondierenden Lungenteilvolumen kraftunabhängig.
3. Während einer forcierten Inspiration steigt der Atemfluss in Abhängigkeit von der aufgebrauchten Kraft der Atemmuskulatur an.

3.6 „Equal Pressure Point“ Theorie

Das respiratorische Organ besteht aus zwei Funktionssystemen. Die Atemwege haben die Leitfunktion für den Atemfluss und reichen von der Trachea bis zu den Bronchioli terminales. Trachea und Bronchien werden durch Knorpelringe stabilisiert. Die Bronchiolen sind nicht knorpelgestützt und daher anfällig für bronchiale und extrabronchiale pathologische Einwirkungen mit der Gefahr eines Bronchiolenkollapses.

Während einer normalen Expiration übersteigt infolge der Relaxation der Inspirationsmuskulatur der Rückstelldruck (P_{el}) des Lungparenchyms den Intrapleuraldruck (P_{pl}) und bewirkt einen supraatmosphärischen Druck in den Alveolen (P_{alv}). Es entsteht ein mundwärts gerichteter treibender Druck für den Atemfluß. Der transmurale Druck (Differenz zwischen intrabronchialen und extrabronchialen Druck) bleibt entlang der Atemwege aufgrund des höheren intrabronchialen Druckes trotz Zunahme des Atemwegswiderstandes positiv. Die Atemwegswiderstandserhöhung ist eine Folge des Druckverlustes durch Reibung der Gasmoleküle miteinander und mit der Bronchialwand sowie der Abnahme des Querschnittes der Atemwege durch die Volumenminderung. Die Expiration ist beendet, wenn zwischen den Alveolen und dem Munddruck (atmosphärischer Druck = P_B) keine Druckdifferenz mehr besteht.

Bei einer forcierten Expiration der Vitalkapazität steigt der Intrapleuraldruck (P_{pl}) zunächst kraftabhängig an. Zu diesem hoch positiven P_{pl} Druck addiert sich der positive elastische Retraktionsdruck (P_{el}) der maximal gedehnten Alveolarwände und die Oberflächenspannung der Alveolen. Die Summe bestimmt die Höhe des Alveolardruckes (P_{alv}). Die Höhe des P_{alv} ist maßgebend für den treibenden Druck und damit für den expiratorischen Atemfluß.

Bei einer gesunden Lunge fällt der treibende Druck entlang der Atemwege während der forcierten Expiration nur allmählich ab. Dieser Druckabfall ist auf die Reibung und nur geringe Zunahme des Atemwegswiderstandes zurückzuführen. Irgendwo im Bronchialsystem gleicht der intrabronchiale Druck infolge der Volumenabnahme und der damit einhergehenden Minderung des P_{el} dem P_{pl} , der gleich hoch bleibt. An dieser Stelle ist der transmurale Druck null. Der Punkt gleichen Druckes zwischen dem intrabronchialen und intrapleuralen Druck wird als „Equal Pressure Point“ bezeichnet. An dieser Stelle ist die Differenz zwischen dem anfänglichen P_{alv} und P_{pl} exakt gleich dem elastischen Retraktionsdruck:

$$P_{el} = P_{alv} - P_{pl}$$

Mundwärts vom „EPP“ besteht ein negativer transmuraler Druck und die Atemwege werden komprimierbar. Der „EPP“ teilt somit das Bronchialsystem in ein stabiles Segment, „upstream segment“, und ein komprimierbares „downstream segment“ (Abb.19.).

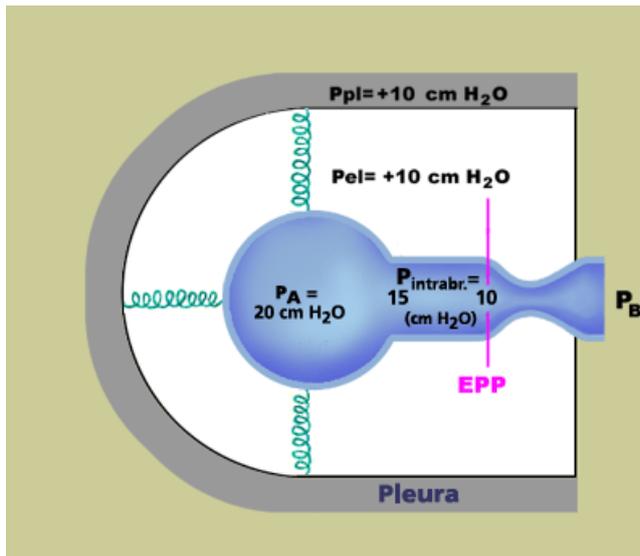


Abb.19. Dynamisches Verhalten des respiratorischen Systems während einer forcierten Expiration. Der Alveolardruck zu Beginn der Expiration ist die Summe des Intrapleuraldruckes plus dem Rückstelldruck der Lungen. Der Druckabfall entlang der Atemwege entspricht dem Druckabfall des P_{el} als Folge der Volumenverkleinerung und der Zunahme des Atemwegwiderstandes. Die Minderung von P_{el} führt irgendwo im Bronchialsystem zu einem Druckausgleich zwischen P_{PI} und $P_{intrabr}$ (transmurales Druck = 0): „Equal Pressure Point“.

Unter forcierten Ausatembedingungen besitzt das „upstream segment“ eine fixe Geometrie für jedes Teillungenvolumen, während mundwärts vom „EPP“ die Atemwegsgeometrie und der treibende Druck variabel sind. Verlagert sich der „EPP“ alveolarwärts verlängert sich das „downstream segment“ und die Atemwege werden gerade in den nicht knorpelgestützten Atemwegen komprimierbar. In Studien liess sich zeigen, dass in einer gesunden Lunge der „EPP“ im Bereich der großen Lungenvolumina oberhalb 25% der zu expirierenden VC in den knorpelgestützten Bronchien liegt. Unterhalb 25% der VC bei niedrigeren Lungenvolumina wandert der „EPP“ allmählich alveolarwärts. Unter Einbeziehung der Analyse der isovolumen Druck/Fluß Kurve lässt sich das dynamische Verhalten der an der forcierten Expiration beteiligten Faktoren wie folgt zusammenfassen: In der Phase des Flußanstieges zu Beginn der Expiration ist der maximale Atemfluß von der Kraft der Atemmuskulatur abhängig. Die Muskelkraft hängt ab von der Schnelligkeit der Muskelkontraktion und der Geschwindigkeit der Muskelfaserverkürzung. Der resultierende hohe Atemfluss ist als PEAK Expiratory Flow (PEF) in die Funktionsdiagnostik eingegangen. Wegen der Kraftabhängigkeit ist der PEF jedoch normalerweise für die Beurteilung der Dynamik der Atemwege bedeutungslos. Wenn der „EPP“ allerdings aufgrund der Schwere von Atemwegs-/Lungenerkrankungen mit beträchtlicher Erhöhung des Atemwegwiderstandes schon in den nicht

knorpelgestützten Bronchiolen bei hohen Lungenvolumina liegt, kann der PEF auch durch die Zunahme des hohen Atemflußwiderstandes limitiert sein. Eine medikamentöse Erhöhung des PEF weist dann auf eine Abnahme des Atemwegswiderstandes. Unterhalb 25% der VC ist der maximale Atemfluß im Bereich mäßiger und niedriger Lungenvolumina in Übereinstimmung mit der Analyse der isovolumen Druck/ Fluß Kurve kraftunabhängig. Der resultierende steile Abfall des Atemflusses in der MFV Kurve wird durch das dynamische Zusammenwirken von Atemflußwiderstand und dem elastischen Rückstellzug Pel des sich

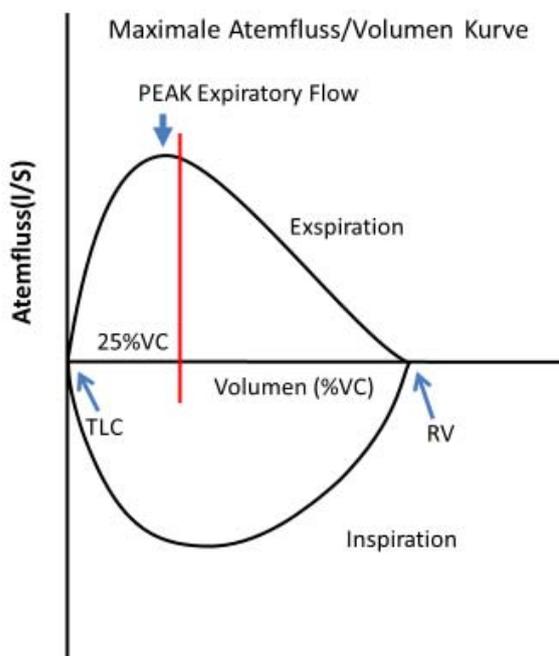


Abb.20. Maximale Fluß/ Volumen Kurve einer gesunden Lunge. In den ersten 25% der VC kommt es zu einem kraftabhängigen Anstieg des Atemflusses. Unterhalb 25 % der VC fällt der Atemfluß steil ab. Es besteht keine Kraftabhängigkeit. Der maximale Atemfluß wird durch das dynamische Verhalten des Systems limitiert (s. Text).

verkleinernden Lungenvolumens bestimmt. In der gesunden Lunge zeigt die MFV Kurve einen nahezu linearen Abfall des zu jedem Lungenteilvolumen korrespondierenden maximalen Atemflusses (Abb.20.). Die beschriebene Analyse des maximalen Atemflusses während einer forcierten Expiration der VC bezieht sich in Abb.20. auf eine gesunde Lunge mit nahezu homogener Ventilation. Diese Voraussetzungen ändern sich als Folge von Erkrankungen der Atemwege und des Lungenparenchyms, die zu Inhomogenitäten der Ventilation von Lungenarealen führen. Die Funktionsstörungen können sowohl eine Folge der Atemwegswiderstandserhöhung und /oder des Elastizitätsverlustes des Lungenparenchyms sein. Einige Lungeneinheiten entleeren sich schneller als andere. Der „EPP“ wandert in den pathologisch veränderten Lungenarealen alveolarwärts in die kleinen nicht knorpelge-

stützten Bronchioli. Die resultierende Atemwegswiderstandserhöhung wird durch den Bernoulli Effekt zusätzlich verstärkt. Nach dem Bernoulli Effekt nimmt in einer sich verengenden Röhre die Geschwindigkeit der Moleküle mit dem Quadrat zu und der Druck ab ($P + \dot{V}^2 = \text{const}$). Der Bernoulli Effekt bewirkt einen weiteren Abfall des intrabronchialen Druckes. Der normalerweise steile und nahezu lineare Abfall des maximalen Atemflusses ändert sich durch die Abnahme des Atemflusses als Folge des sich alveolarwärts verlagernden „EPP“. Der Verlauf des maximalen Atemflusses zeigt eine zunehmende Konkavität gegen die Volumenachse (Abb.2.).

Ausgewählte Literatur

Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. J Appl Physiol, 1967; 22: 95-108.

Voets PJM and van Helvoort. The role of equal pressure points in the understanding pulmonary diseases. Adv Physiol Educ, 2013; 37: 266-267.

4. Die maximale Fluß/Volumen Kurve in der Diagnostik von Atemwegsobstruktionen

Die qualitative und quantitative Analyse der MFV Kurve einer forcierten Inspiration und Expiration der VC ermöglicht bedeutende diagnostische Rückschlüsse:

1. Während einer forcierten Inspiration steigt der Atemfluss für jedes Teilvolumen der VC mit zunehmender Kraftanstrengung der Atemmuskulatur an oder umgekehrt. Es besteht eine Abhängigkeit des Atemflusses von der Muskelkraft mit einem Maximum des Atemflusses bei etwa 50% der VC.
2. Während einer forcierten Expiration steigt der maximale Atemfluss in den ersten 25% der zu expirierenden VC an. Dieser Anstieg ist eine Folge der aufgebrauchten Muskelkraft. Im weiteren Verlauf kommt es infolge der Volumenabnahme und Minderung von P_{el} bei unverändert hohem P_{pl} kraftunabhängig zu einem nahezu linearen Abfall des maximalen Atemflusses.

3. Bei fortgeschrittenen obstruktiven Atemwegserkrankungen kann es als Folge der Verlagerung des „EPP“ in die nicht knorpelgestützten kleinen Atemwege zu einem Kollaps der kleinen Atemwege kommen. Der Kurvenverlauf zeigt einen „Knick“ in der forcierten Expiration der VC (check valve mechanism).

4. Als Folge eines Bronchiolenkollaps kommt es nicht nur zu einer Atemwegswiderstandserhöhung sondern auch zu gefangener Luft. Die langsam inspirierte VC ist größer als die forciert expirierte VC. Bei einer gesunden Lunge stimmen die Volumina der langsam inspirierten und forciert expirierten Vitalkapazität überein (IVC = FVC).

5. Bei restriktiven Lungenerkrankungen, die mit einer Versteifung des Lungenparenchyms einhergehen (niedrige Compliance) und die Atemwege gespannt halten kommt es zu einem kraftabhängigen Anstieg des Atemflusses und zu einem steilen, nahezu linearen Abfall in den nicht komprimierbaren Atemwegen wie in einem starren Rohr (Abb.21.).

6. Die quantitative und qualitative Analyse der graphischen Darstellung der inspiratorischen und expiratorischen MFV Kurve ermöglicht die Diagnose von peripheren Atemwegsobstruktionen und Stenosen der großen intrathorakalen und extrathorakalen Atemwege.

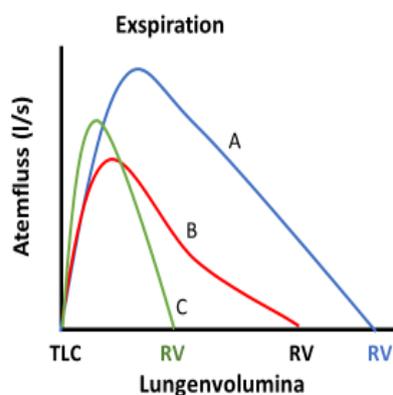


Abb.21. Maximale Fluss/ Volumen Kurve. Der forcierten Expiration der VC. A= Normal, B = Obstruktion, C = Restriktion.

4.1 Stenose der großen Atemwege

Die Stenosen der oberen Luftwege (extrathorakale und intrathorakale Stenosen) unterliegen in ihren funktionellen Auswirkungen phasenabhängigen Lumenänderungen im Bereich der Stenose. Die Stenose verhält sich in diesem Falle funktionell variabel. Entscheidend für den Nachweis einer variablen Stenose der großen Atemwege ist die Druckdifferenz zwischen dem extrabronchialen bzw. extratrachealen und intraluminären Druck im Bereich der Stenose (transmuraler Druck). Eine Stenose, unter der es zu keiner phasenabhängigen Lumenänderung mehr kommt, verhält sich wie ein starres Rohr. Die Stenose ist fixiert.

Es lassen sich drei Arten von Stenosen der großen Atemwege unterscheiden:

- Extrathorakale variable Stenose,
- Intrathorakale variable Stenose,
- Fixierte extra- und intrathorakale Stenose.

Extrathorakale variable Stenose:

Extrathorakale Stenosen sind vorwiegend in der Trachea lokalisiert. Zu Beginn einer forcierten Inspiration kommt es zunächst zu einem Anstieg des Atemflusses. In der Folge steigt der Atemfluss je nach Ausmass der Stenosen nicht weiter an. Die funktionelle Wirkung auf den Atemfluss wird durch die transmurale Druckdifferenz ($P_{tr} < P_B$) in der forcierten Inspiration bestimmt. In der forcierten Expiration bestehen umgekehrte Druckverhältnisse ($P_{tr} > P_B$) und die forcierte Expiration ist unbeeinträchtigt. In der MFV Kurve entsteht in der forcierten Inspiration ein Plateau. Der Quotient FIV1/FVC (%) ist erniedrigt (Abb. 22a.).

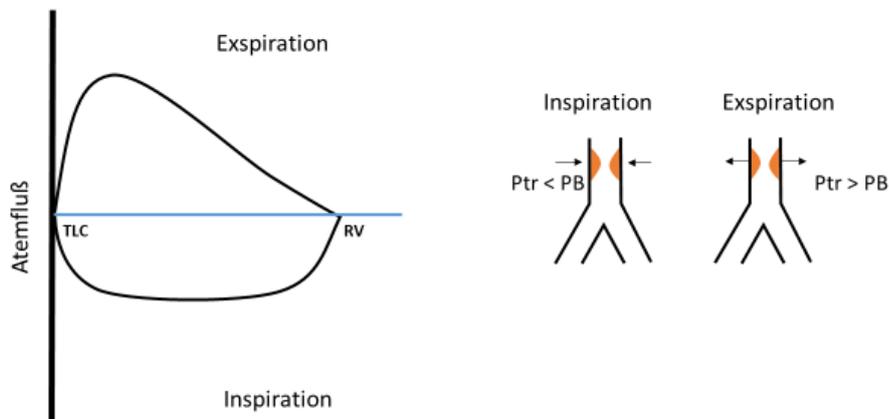


Abb.22a. Variable extrathorakale Stenose. In der forcierten Inspiration ist unter der Stenose der P_{tr} niedriger als der P_B . Die Stenose wird komprimierbar und dadurch funktionell wirksamer ($P_{tr} < P_B$). Der Atemfluss steigt nicht an und in der inspiratorischen MFV Kurve zeigt sich ein Plateau. Während der forcierten Expiration ist der intratracheale Druck (P_{tr}) größer als der Barometerdruck (P_B). Die Stenose wird funktionell kompensiert.

Während einer forcierten Inspiration wird eine Stenose in den intrathorakalen großen Atemwegen durch eine Zunahme des intrapleurales negativen Druckes funktionell kompensiert ($P_{tr} > P_{pl}$). Der maximale Atemfluss ist in der Inspiration nicht beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu kommt es in der forcierten Expiration infolge des hohen positiven intrapleurales Druckes zu einer zusätzlichen Kompression der stenosierten Atemwege ($P_{pl} > P_{tr}$). Der maximale Atemfluss wird in der Expiration reduziert und in der MFV Kurve stellt sich ein Plateau dar. Der Quotient FEV_1/FVC ist erniedrigt (Abb.22b.).

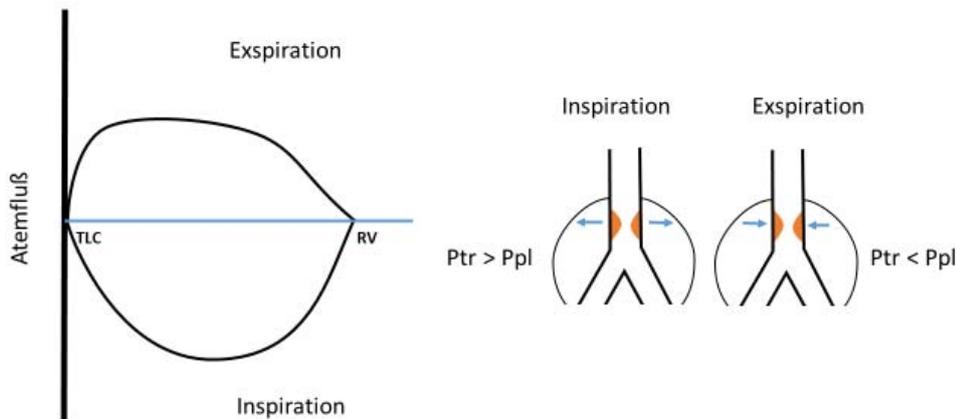


Abb.22b. Variable intrathorakale Stenose. In der forcierten Expiration ist im Gegensatz zu der Inspiration der Druck (P_{tr}) unter der Stenose kleiner als der positive intrapleurale Druck ($P_{tr} < P_{pl}$). Es kommt zu einer Kompression mit Verkleinerung des Durchmessers im Bereich der Stenose und Abnahme des maximalen Atemfluss mit einer Plateau-Bildung in der forcierten Expiration.

Fixierte intrathorakale und extrathorakale Stenose:

Bei Stenosen der großen Atemwege, die in ihrem Bereich mit einer Wandstarre einhergehen, kommt es zu keiner phasenabhängigen Lumenänderung unter der Stenose. Eine verminderte Atemflussgeschwindigkeit besteht sowohl in der forcierten Inspiration als auch in der forcierten Expiration. Die Plateaubildungen in beiden Atemphasen demonstrieren einen nahezu gleichgroßen mittleren inspiratorischen und expiratorischen Atemfluss (Abb.22c.).

Anmerkung: Eine Stenose der großen Atemwege ist in der MVF Kurve erst bei einer hochgradigen Lumeneinengung im Bereich der Stenose nachweisbar (Abb.23).

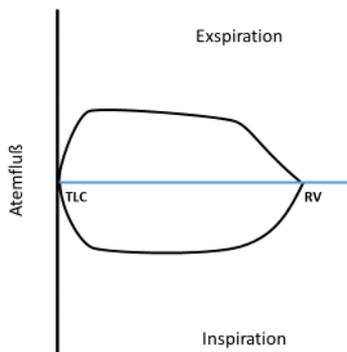


Abb.22c. Fixierte intrathorakale und extrathorakale Stenosen. Die stenosierten Atemwege verhalten sich wie ein eingegengtes starres Rohr. Der maximale Atemfluss ist in beiden Atemphasen erniedrigt und es kommt sowohl in der Inspiration als auch in der Expiration zu einer Plateaubildung.

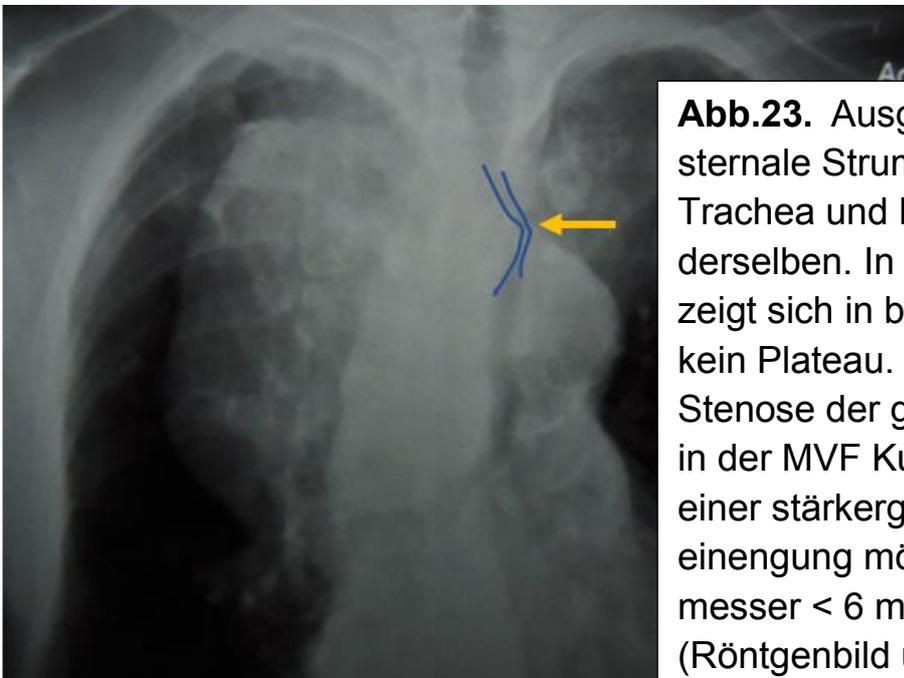


Abb.23. Ausgedehnte retrosternale Struma. Verlagerung der Trachea und Lumeneinengung derselben. In der MFV Kurve zeigt sich in beiden Atemphasen kein Plateau. Der Nachweis einer Stenose der großen Atemwege in der MVF Kurve ist erst bei einer stärkergradigen Lumeneinengung möglich (Durchmesser < 6 mm). (Röntgenbild überlassen mit freundlicher Genehmigung des Patienten).

4.2 Periphere Atemwegsobstruktionen

Wie schon beschrieben besteht zwischen dem maximalen Atemfluss, dem Atemwegswiderstand und dem Lungenvolumen eine enge Beziehung („Equal Pressure Point“ Theorie). Die Wirkung des Lungenvolumens auf den Atemfluss ist eng mit dem Elastizitätszustand des Lungenparenchyms verknüpft. In einer normalen Lunge wird in der Inspiration durch die Volumenzunahme und dem damit verbundenen Dehnungszug (Zunahme des „elastic recoil“) der Atemwegsquerschnitt erweitert und der Atemwegswiderstand nimmt ab. In der Expiration

kommt es zu einer Umkehr. Die kontinuierliche Abnahme des Lungenvolumens und der damit verminderte Dehnungszug geht mit einer Minderung des Querschnittes der Atemwege einher und der Atemwegswiderstand gegen den Atemfluß nimmt zu. Im Falle von Erkrankungen der Atemwege (entzündliche Veränderungen der Bronchiolenwand, Remodeling = Strukturumbau der Bronchialwand) und/oder bei einem Elastizitätsverlust des Lungenparenchyms ist daher die Expiration das schwächste Glied in der Atemmechanik und Störungen des Atemflusses werden zuvorderst in der Expiration erkennbar.

Normalerweise kommt es in der MFV Kurve während einer forcierten Expiration der Vitalkapazität nach Erreichen des PEAK Flow (maximaler Anstieg des muskelkraftabhängigen Atemflusses) zu einem linearen und steilen Abfall des Atemflusses bis zum Residualvolumen. Atemwegswiderstandserhöhungen und/oder der Elastizitätsverlust des Lungenparenchyms verändern den Kurvenverlauf mit einer Abnahme des maximalen Atemflusses und des Verlustes der linearen Darstellung in der MFV Kurve (Abb.24 a.). Die Obstruktion zeigt sich numerisch in der Minderung des FEV₁. Ein erniedrigtes FEV₁ und FEV₁/IVC (FEV₁/FVC) kann sowohl durch eine Atemwegswiderstandserhöhung als auch durch einen alleinigen Elastizitätsverlust des Lungenparenchyms oder deren Kombination bedingt sein. Bei schweren obstruktiven Lungenerkrankungen kann der „EPP“ schon im Bereich hoher Lungenvolumina in den nicht knorpelgestützten Bronchioli liegen und es zum Kollaps dieser Atemwege kommen, der sich auch als Knick im Anfangsbereich der MFV Kurve darstellt (Abb.24 b.). Emphysematiker bilden intuitiv eine Lippenpfeife auch bei Ruheatmung. Die Lippenpfeife wirkt wie eine „Bremse“ gegen den Atemfluß in der Expiration. Der Atemfluß wird erniedrigt und es kommt dadurch zu einem mäßigeren Abfall des intrabronchialen Druckes mit Verschiebung des „EPP“ mundwärts in Richtung knorpelgestützte Bronchien.

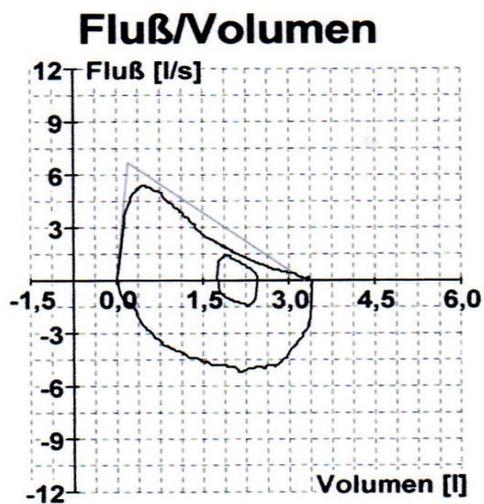


Abb.24a. Original registrierte MFV Kurve. Mäßiggradige Abnahme des maximalen Atemflusses (Verlust der Linearität gegen die Volumenachse) infolge einer Atemwegobstruktion. Normaler Kurvenverlauf der Inspiration.

SPASMOLYSE

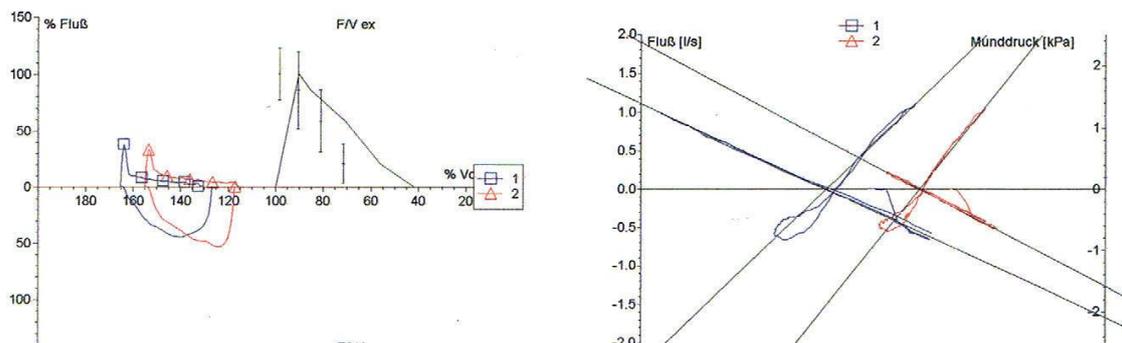


Abb. 24b. Fortgeschrittene chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Darstellung der MFV Kurve und der Resistance-Schleife. Die MFV Kurve und auch die Druck/Fluß Kurve der Resistance demonstrieren eine irreversible Obstruktion. Die MFV Kurve zeigt zudem eine Bronchiolenkollaps schon bei hohen Lungenvolumina (check valve mechanism). In der Druck/Fluß Beziehung der Resistance Kurve besteht in der Expiration eine Phasenverschiebung als Folge nicht ventilierter jedoch luftgefüllter Lungenareale (Blindwiderstände; s. auch S.29.). Links: MFV Kurve; rechts: Resistance-Darstellung mit Phasenverschiebung in der Expiration.

5. Die Lungenvolumina

5.1 Normale Lungenvolumina

Die normale Ein- und Ausatmung (Atemzugvolumen = Tidal Volume = V_T) erfolgt auf einem Luftpolster. Das Luftpolster kann verkleinert werden, wenn man so tief wie möglich expiriert. Die Lunge kann von Luft jedoch nicht vollkommen entlüftet werden und es verbleibt auch nach einer maximal möglichen Expiration ein Restvolumen oder Residualvolumen (RV). Das nach einer normalen Ausatmung noch mögliche zu expirierende Volumen entspricht dem Expiratorischen Reservevolumen (ERV). Expiratorisches Reservevolumen plus Residualvolumen werden als Funktionelle Residualkapazität (FRC) oder Thorakales Gasvolumen (TGV) bezeichnet. Die Größe dieses Volumens entspricht dem Luftpolster und der Atemmittellage, auf der der Mensch normalerweise atmet. Nach einer maximalen Expiration bis zum Erreichen des RV ist eine maximale Einatmung möglich. Die Größe dieses willkürlich einzu-atmenden Volumen ist die Vitalkapazität der Lungen (inspiratorische Vitalkapazität = IVC = Inspiratory Vital Capacity). Die Summe von RV und IVC ergibt die Totalkapazität der Lunge (TLC = Total Lung Capacity). Das in 1 Sekunde forciert ausgeatmete Volumen der IVC entspricht der 1-Sekundenkapazität oder Forced Expiratory Volume in 1 Second = FEV_1). Dieser Funktionsparameter ist ein Mass für das Funktionsverhalten des Atemwegssystems während einer forcierten Expiration.

Die Funktionsparameter V_T , IVC, ERV und FEV_1 sind mit einem einfachen Spirometer ermittelbar. TGV ist bodyplethysmographisch mit Hilfe des Boyle-Mariotte'schen Gesetzes zu bestimmen. Gleichzeitig mit der bodyplethysmographischen Methode kann auch der Atemwegswiderstand bei Ruheatmung (R_{aw}) nach dem Ohmschen Gesetz ermittelt werden. Eine Abweichung der Funktionsparameter von den Normalwerten ermöglicht differenzierte Rückschlüsse auf Störungen in der Atemmechanik.

5.2 Lungenvolumina bei Atemwegs-/Lungenerkrankungen

Obstruktive Atemwegserkrankung (Abb.25.):

Die dynamischen Funktionsparameter wie eine Zunahme des Atemwegswiderstandes (R_{aw}) bei Ruheatmung (s.u.) und die Abnahme des

maximal möglichen expirierten Volumens in 1 Sekunde (FEV_1) weisen auf eine Atemwegsflussbehinderung (Obstruktion). Eine Abnahme des Quotienten FEV_1 /inspiratorische VC (FEV_1/IVC) deutet ebenfalls auf eine Obstruktion. Der Quotient FEV_1/IVC ist in Deutschland und Frankreich gebräuchlich. Im angelsächsischen Schrifttum wird der Quotient FEV_1 /Forced Expiratory Vitalcapacity (FEV_1/FVC) bevorzugt. Eine Zunahme des TGV mit Verschiebung der Atemmittellage zur Inspirationsseite sowie eine Erhöhung von RV, TLC und RV/TLC als Folge einer schwerergradigen Obstruktion ist mit der Diagnose einer Lungenüberblähung vereinbar. Ein Asthma bronchiale kann mit einer pharmakologisch reversiblen Obstruktion assoziiert sein. Eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD = chronic obstructive pulmonary disease) geht mit einer pharmakologisch irreversiblen Obstruktion und Lungenüberblähung einher. Die Obstruktion kann allerdings bei einer COPD auch pharmakologisch noch teilreversibel sein. Eine beträchtliche Lungenüberblähung bedingt zudem eine Abnahme der IVC und FVC. Nicht selten besteht bei einer fortgeschrittenen COPD eine Differenz zwischen IVC und FVC. Die FVC wird kleiner gemessen als Folge eines Bronchiolenkollaps, der eine vollständige Entlüftung der Alveolen in der Expiration verhindert („gefangene Luft“ oder „trapped air“).

Restriktive Ventilationsstörungen (Abb.25.):

Bei einer Ausdehnungsbehinderung der Lungen durch Thoraxwanddeformitäten und/oder narbigen Lungenparenchymveränderungen (Lungenfibrose) sind die gemessenen statischen Lungenvolumina (IVC, FVC, TGV, ERV, RV und TLC) reduziert. Der Atemwegwiderstand bei Ruheatmung und der Quotient FEV_1/IVC und FEV_1/FVC sind trotz absoluter Abnahme von FEV_1 , IVC und FVC normal bis hoch normal, wenn keine zusätzliche obstruktive Lungenerkrankung besteht. Bei einer bauchbetonten Adipositas ist die Zwerchfellbeweglichkeit oft behindert und bewirkt eine z.T. erhebliche Einschränkung des ERV. Eine Abnahme der IVC und FVC ist die Folge. Eine Adipositas wirkt sich restriktiv auf die Lungenfunktion aus. Eine Minderung des ERV kann darüber hinaus auch durch eine Schwangerschaft und intraabdominelle pathologische Prozesse verursacht sein.

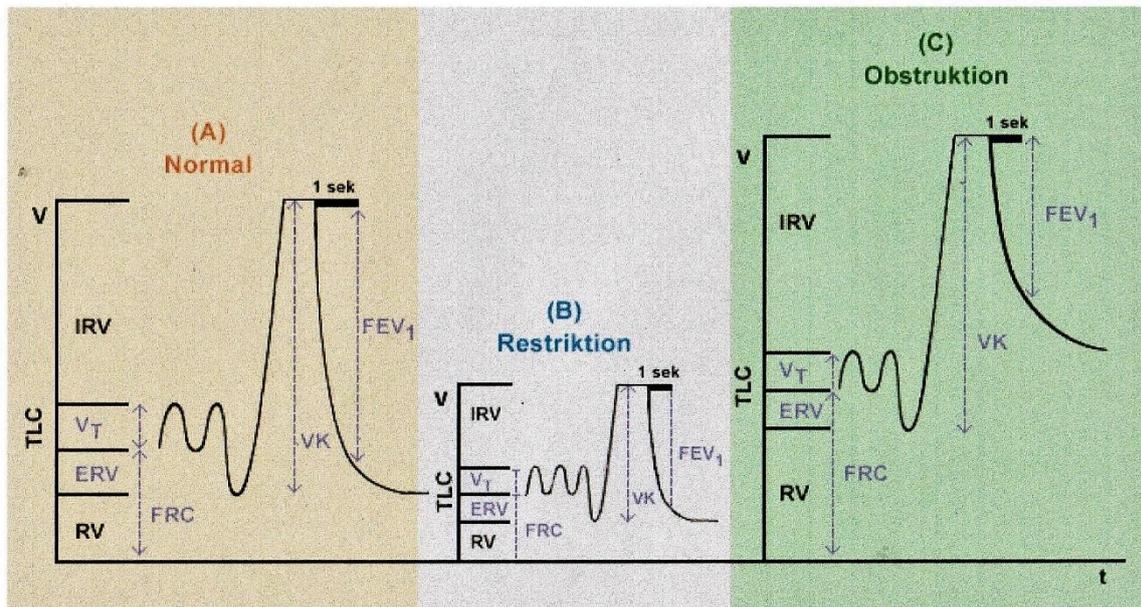


Abb.25. Spirometrisch ermittelbare statische und dynamische Lungenvolumina. A: Normale Lungenfunktion. B: Abnahme der Funktionsgrößen infolge einer restriktiven Lungenerkrankung (z.B. Lungenfibrose). C: Veränderung der Funktionsparameter bei einer obstruktiven Lungenerkrankung.

Abkürzungen: $VK(VC)$ = Vitalkapazität. IRV = Inspiratorische Reservekapazität. V_T = Atemzugvolumen. ERV = Expiratorisches Reservevolumen. FRC = Funktionelle Residualkapazität (auch TGV = Thorakales Gasvolumen). RV = Residualvolumen. TLC = Totalkapazität der Lungen (auch Total Lung Capacity). FEV_1 = Forciert exspiriertes Volumen in 1 Sekunde (Forced Expiratory Volume in 1 Second), V = Volumen, t = Zeit.

5.3 Die Atemreserve

Die maximal mögliche Ventilation ist als Atemgrenzwert definiert und entspricht der maximalen willkürlichen Ventilation (MWV). Die MWV kann sowohl gemessen als auch berechnet werden.

Messung: Maximale Ventilation über 12s. Das gemessene Volumen mit 5 multipliziert und auf 1 Minute berechnet.

Berechnung mit Hilfe der FEV_1 : Multiplikation des FEV_1 mit dem Faktor

35 oder 40. Zu bevorzugen ist bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen der Faktor 40.

Die Differenz zwischen MWV und erreichtem maximalen Atemminutenvolumen wird als Atemreserve angesehen (BR = Breathing Reserve):
BR: MWV – Atemminutenvolumen.

BR beschreibt die Größe des noch zur Verfügung stehenden Lungenvolumens und ist daher ein Maß für die Atemreserve. Normalerweise beträgt bei Lungengesunden die erbrachte maximale Ventilation etwa 20-30% der MWV. Es besteht somit eine große Reserve. Bei schweren kardiopulmonalen Erkrankungen kann sich die Atemreserve schon bei kleinen körperlichen Belastungen erschöpfen und die Ventilation nähert sich der MWV.

5.4 Bestimmungsmethoden

Die statischen und dynamischen Lungenfunktionsparameter können teils bodyplethysmographisch und teils spirometrisch gemessen werden.

Spirometrie

Die spirometrischen Lungenteilvolumina (Abb.25.) sind mittels eines Wasserspirometers bestimmbar (Abb.26.).

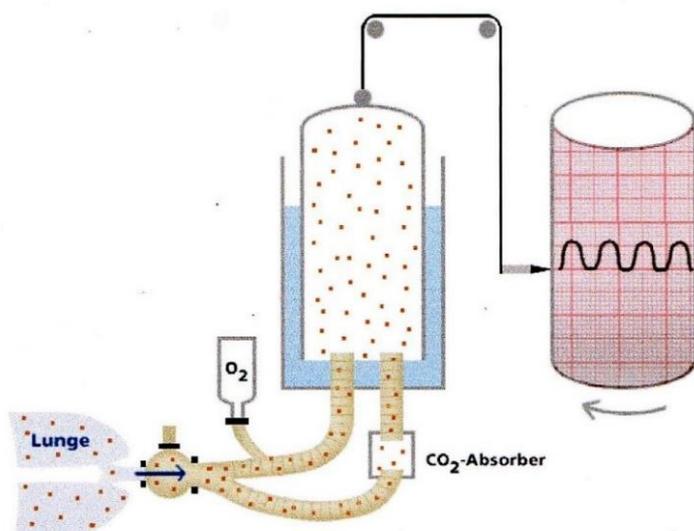


Abb.26. Wasserspirometer zur Bestimmung der Lungenteilvolumina. Der Proband atmet durch ein Ventil in eine in Wasser getauchte Trommel. Die Atemmanöver werden auf einem mit der Trommel verbundenen Kymographen aufgezeichnet. Der bei der Atmung verbrauchte Sauerstoff wird substituiert und die abgegebene Kohlendioxid durch Kalziumchlorid absorbiert. Dadurch kann der Proband auf seiner Atemmittellage atmen.

Bodyplethysmographie

Der Atemwegswiderstand (R) bei Ruheatmung und die Funktionelle Residualkapazität (FRC oder auch TGV) lassen sich nur bodyplethysmographisch bestimmen. Es kann zwischen einem volumenkonstanten und druckkonstanten Bodyplethysmographen unterschieden werden. Am häufigsten werden volumenkonstante Bodyplethysmographen verwandt. Der Funktionsparameter Atemwiderstand in Ruhe (Resistance = R_{aw} , Bestimmung des Gesamtwiderstandes über die inspiratorische und expiratorische Atemphase) wird mit Hilfe der atembedingten Druckänderungen in der Kammer des Bodyplethysmographen und dem Atemfluss unter Anwendung des Ohmschen Gesetzes ermittelt. Die FRC (TGV) berechnet sich nach dem Boyle-Mariotte'schen Gesetz mit Hilfe der bei Hechelatmung gegen einen Shutter ermittelten Kammerdruck und Alveolardruck (Abb. 27a. und Abb.27b.

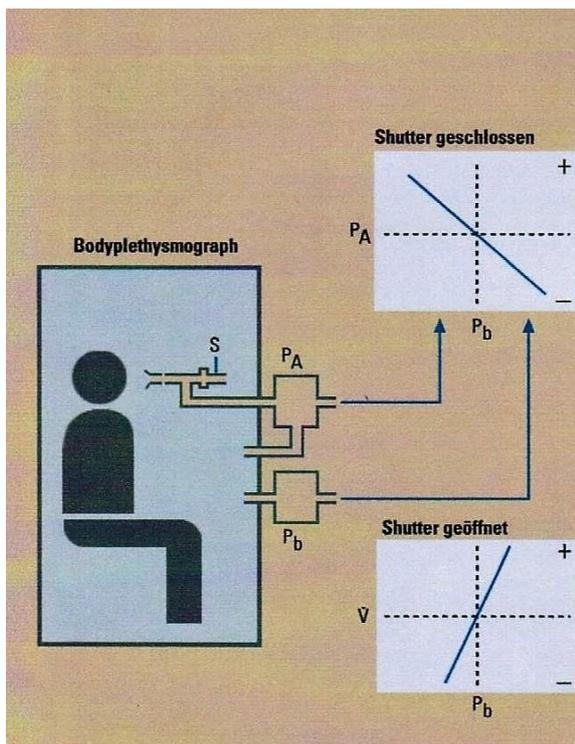


Abb. 27a. Bestimmung des Atemwegswiderstandes (R_{aw}): Der Proband atmet durch einen Pneumotachographen und durch ein geöffnetes Shutter zur Ermittlung von \dot{V} . Gleichzeitig wird der Kammerdruck (P_b) gemessen. Auf dem Monitor entsteht eine Schleife der Beziehung \dot{V}/P_b . Das Shutter wird dann geschlossen und der Proband hechelt gegen das Shutter. Vor dem geschlossenen Shutter entspricht der gemessene Druck dem Alveolardruck (P_A). Auf dem Monitor zeigt sich als Schleife die Beziehung P_A/P_b . Die Messungen ermöglichen die Ermittlung des Atemwegswiderstandes (R_{aw}):

$$R_{aw} = \frac{P_A/P_b}{\dot{V}/P_b} = \frac{P_A}{\dot{V}}$$

Anmerkung: Die Anwendung des Ohmschen Gesetzes zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes ist nur statthaft, wenn zwischen Atemfluß und treibendem Druck keine Phasenverschiebung besteht. Im Falle von Phasenverschiebungen wie sie in Zusammenhang mit obstruktiven

Lungenerkrankungen auftreten sind die Auswertungsverfahren zur Bestimmung des Atemwegswiderstandes nach Ulmer et al. (Ulmer WT, Reichel G, et al. Die Lungenfunktion. Thieme 1991) im streng physikalischen Sinne nicht statthaft. Die Phasenverschiebungen sind auf Blindwiderstände infolge gefangener Luft zurückzuführen, die in der Resistance-Schleife die Phasenverschiebung und damit die Alinearität bewirken.

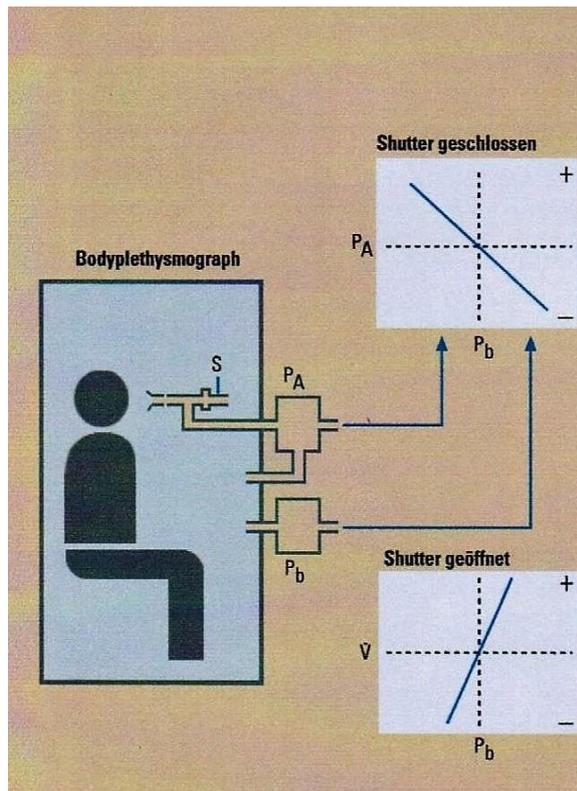


Abb.27b. Bestimmung der Funktionellen Residualkapazität (FRC): Wenn das Shutter geschlossen ist, hechelt der Proband gegen das Shutter. Der Druck vor dem Shutter gleicht dem Alveolardruck (P_A). Das Lungenvolumen wird während der Inspiration dekomprimiert und während der Expiration komprimiert. Gleichzeitig wird während des Hechelns der Kammerdruck (P_b) registriert, der den Volumenänderung der Lungen entspricht. Auf dem Monitor erscheint als Schleife die Beziehung $\Delta P_A/\Delta P_b$. Die Beziehung $\Delta P_A/\Delta P_b$ entspricht damit der Beziehung $\Delta P_A/\Delta V$. Nach dem Boyle-Mariotte'schen Gesetz lässt sich FRC dann wie folgt berechnen:

$$P_B \times FRC = (P_B + \Delta P_A) \times (FRC + \Delta V)$$

$$FRC = \frac{\Delta V}{\Delta P_A} \times (P_B + \Delta P_A) \quad FRC = \frac{\Delta V}{\Delta P_A} \times P_B$$

ΔP_A ist gegenüber P_B vernachlässigbar klein.

In dem Bodyplethysmographen ist ein Flowmeter integriert. Der Differentialdruck-Flowmeter (Abb.28.) ermöglicht als klassische Methode die Bestimmung der Druckdifferenz bei einem bekannten Widerstand (auf 37°C erwärmtes Sieb) für die Ermittlung des Atemflusses in der Inspiration und Expiration. Das Integral des Atemflusses entspricht dem Volumen. Der turbulente Atemstrom aus dem Mund und der Trachea wird durch ein vorgeschaltetes Rohrsystem zuerst laminarisiert. Das veratmete Volumen wird mit Hilfe des Gesetzes nach Hagen-Poiseuille ermittelt, das nur bei einer laminaren Strömung anwendbar ist:

$$\dot{V} = \frac{(P_1 - P_2) \pi r^4}{8 \eta l}$$

$P_1 - P_2$ = Druckdifferenz zwischen Anfang und Ende einer Röhre
 $\pi = 3,14$, η = Viskosität, r = Radius, l = Länge.

Mit dem Differenzial-Flowmeter und den heutigen moderneren Messsystemen lassen sich auch die statischen und dynamischen Funktionsparameter ermitteln. Das Wasserspirometer wird dadurch ersetzt.

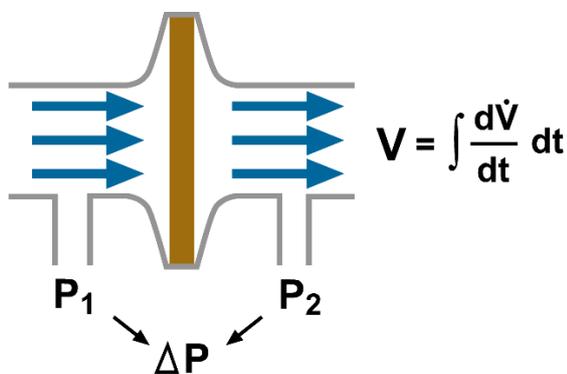


Abb.28. Der Proband atmet durch ein Sieb mit bekanntem Widerstand (R). Vor und nach dem Sieb werden die unterschiedlichen Drucke gemessen (P_1 und P_2) und mit Hilfe des Hagen-Poiseuille Gesetz der Atemstrom bestimmt. Das Integral des Atemstromes entspricht dem veratmeten Volumen.

Standardbedingungen für die Bestimmung der Volumina:

Nach dem Gasgesetz hängt das Volumen (V) eines Gases sowohl von der Anzahl der Moleküle (n) als auch von der Temperatur (T), dem Druck (P), der allgemeinen Gaskonstante R und dem Wasserdampfdruck (P_{H_2O}) ab:

$$V = \frac{n \times R \times T}{P_{H_2O}}$$

Es ist erforderlich bei der Volumenangabe die jeweiligen Bedingungen anzugeben, die der Volumenbestimmung zugrunde liegen.

BTSPS (body temperature, atmospheric pressure, water saturated = wasserdampfgesättigt bei 37°). diese Bedingungen liegen in der Lunge vor.

ATPS (ambient temperature = aktuelle Raumtemperatur, atmospheric pressure, water saturated). Messbedingungen außerhalb des Körpers wie bei der Spirometrie.

STPD (standard temperature, pressure, dry), d.h., bei 0°C , 760 mmHg Luftdruck und trockenes Gas. Messbedingungen für die CO_2 -Abgabe und die O_2 -Aufnahme.

Ausgewählte Literatur

Standardisation of Spirometry. Eur Respir J, 2005; 26: 319-338.

6. Der pulmonale Blutkreislauf

6.1 Normaler pulmonaler Kreislauf

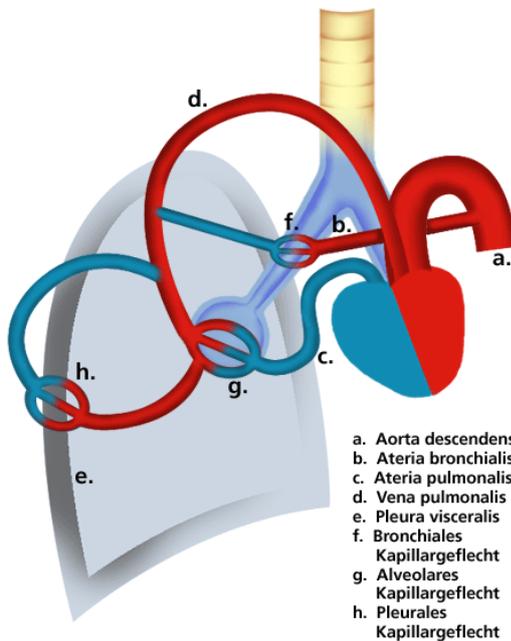


Abb.29. Schematische Darstellung des pulmonalen Kreislaufes.

Nach Diffusion der O_2 -Moleküle durch die alveolokapilläre Barriere und Bindung an Hb und gleichzeitiger CO_2 -Abgabe aus dem Kapillarblut in die Alveolen wird das oxygenierte Blut in den linken Vorhof transportiert und danach durch die Pumpfunktion des linken Ventrikel in das arterielle System den Gewebezellen zugeleitet. Nach Diffusion der O_2 -Moleküle in die Gewebezellen und der CO_2 -Moleküle aus dem Stoffwechsel in das Kapillarblut sammelt sich das Kapillarblut zu größeren Venen und fließt in den rechten Vorhof des Herzens, um von dort durch die Pumpfunktion des rechten Ventrikel via Pulmonalarterie in den Lungengefäßen verteilt zu werden (Abb.29.). Die Drucke in den Gefäßen und dem Herzen sind in Tab.1. aufgelistet.

	Ruhe	Belastung
Herzzeitvolumen (L/min)	5-6	16*
Herzfrequenz (1/min)	80	130*
Pulmonalarteriendruck (mm Hg)		
Systolisch	20-25	30-35

	Ruhe	Belastung
Pulmonalarteriendruck (mm Hg)		
Diastolisch	10-12	11-14
Mittlerer Druck	14-18	20-25
Pulmonale Verschlussdruck mmHg) (wedge Pressure)	6-9	10-12
Rechter Vorhofdruck(mmHg)	4-6	6-8
Systemischer arterieller Blutdruck (mmHg)	120/80	150/95
Mittlerer Druck (mmHg)	90-100	110-120
Pulmonaler vaskulärer Widerstandsdruck (mmHg/l/min)	0,70-0,95	0,60-0,90

Tab.1. Normalwerte des hämodynamischen System bei einem Erwachsenen in Ruhe und bei Belastung. Einzelne Werte(*) können variieren und sind abhängig vom individuellen Trainingszustand.

6.2 Fetaler Kreislauf

Das von der Plazenta kommende oxygenierte Blut fließt durch die Umbilikalvene und den Ductus venosus in die Vena cava caudalis. Die Vena caudalis mündet im rechten Vorhof. Aus dem rechten Vorhof wird das Blut durch das Foramen ovale in den linken Vorhof geschuntet und nachfolgend durch den linken Ventrikel in die Aorta ascendens gepumpt. Ein Teil des Blutrückflusses gelangt durch die Vena cava superior in den rechten Vorhof und vom rechten Ventrikel in die Pulmonalarterie (Truncus pulmonalis). Durch den Ductus arteriosus (Ductus Botalli) besteht nach Abgang der Arteriae carotae et subclaviae eine direkte Verbindung mit dem Aortenbogen. Dieser Durchfluss ist durch eine beträchtliche Vasokonstriktion der kleinen Pulmonalvenen und einen hohen pulmonalen Gefäßwiderstand verursacht. Die Bedeutung des Ductus arteriosus besteht darin, dass noch oxygeniertes Blut in die Aorta fließen kann, weil die Lungen nicht adäquat durchblutet sind. In der Fetalzeit ist die Lunge nicht belüftet und damit auch nicht relevant durchblutet (nur etwa 15% des Herzzeitvolumens (HZV) des Fetus). Eine Arterialisierung des Blutes durch die Lungen ist daher nicht möglich (Abb.30.).

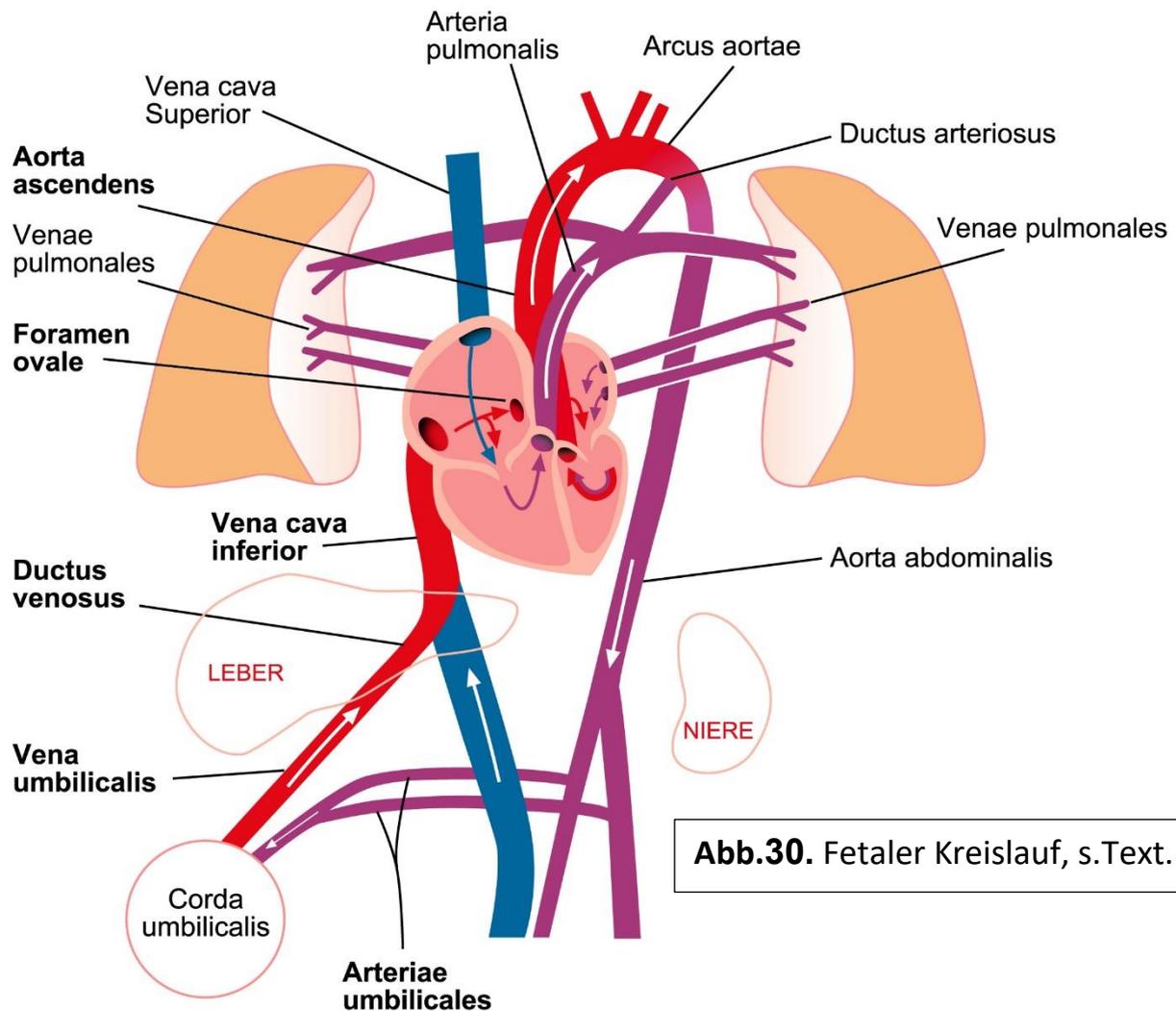


Abb.30. Fetaler Kreislauf, s.Text.

Bei der Geburt kommt es zu dramatischen physiologischen Änderungen. Mit dem ersten Atemzug des Neugeborenen bewirkt die Ventilation der Lungen einen bedeutenden Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstand. Es kommt zu einer Alveolenausdehnung und zu einer Behebung der alveolären Hypoxie. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Geburt fällt der Pulmonalarteriendruck beträchtlich ab. Nach etwa 4 Wochen gleicht der Pulmonalarteriendruck dem eines Erwachsenen und der Ductus arteriosus ist jetzt verschlossen. Der Abfall des Pulmonalarteriendruckes und des pulmonalen Gefäßwiderstandes bewirkt ein strukturelles Remodeling der Pulmonalarterie und des rechten Ventrikels. Sehr selten bleibt dieses Remodeling aus und es entwickelt sich in der Folge ein persistierender pulmonaler Hochdruck des Neugeborenen. Kommt es nicht zu einem Verschluss des Ductus Botalli entwickelt sich ein Links-Rechts-Shunt. Klinisch kann der fehlende Verschluss durch ein Geräusch (Maschinengeräusch) erkannt werden. Dadurch kann es zu einer Herzinsuffizienz und zu einem erhöhten Risiko für eine Herz-

klappenendokarditis kommen. Der Ductus arteriosus ist heute via Herzkather leicht zu schliessen.

6.3 Pulmonaler Gefäßwiderstand

In Analogie zum elektrischen Stromkreis kann nach dem Ohmschen Gesetz ein Gefäßwiderstand im Pulmonalkreislauf bestimmt werden:

$$\text{Widerstand (R)} = \frac{\text{Mittlerer Pulmonalarteriendruck} - \text{linker Vorhofdruck}}{\text{Pulmonaler Blutfluss (HZV)}}$$

Dem Ohmschen Gesetz liegt das Hagen-Poiseuille Gesetz zugrunde, das sich auf eine laminare Strömung durch rigide Röhren bezieht. Das Ohmsche Gesetz setzt eine Linearität zwischen den beteiligten Größen voraus. Die Beziehung zwischen dem Druck in den Pulmonalarterien und dem Blutfluss ist jedoch nicht linear. Der vaskuläre Gefäßwiderstand ist nicht konstant. Er variiert nicht nur mit dem Druckabfall entlang der Gefäße und dem Blutfluss; es besteht auch keine laminare sondern eine turbulente Blutströmung und zudem eine Variation im Vaskulartonus mit unterschiedlichen Gefäßdurchmessern. Weiterhin hat das Blutvolumen selbst in Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit einen Einfluss auf den Gefäßwiderstand. Eine weitere Fehlerquelle für die Bestimmung des Gefäßwiderstandes kann durch den Thoraxinnendruck und die Körperlage bedingt sein (hydrostatischer Druck). Von einer Änderung des Gefäßwiderstandes kann auch nicht auf eine Tonusänderung der Gefäßwand (Vasokonstriktion oder Vasodilatation) geschlossen werden. Die Bestimmung der Größe des Gefäßwiderstandes kann zudem durch passive Faktoren beeinträchtigt sein: Gefäßausbreitung, Lungenvolumina und Alveolardruck.

Der ermittelte pulmonale Gefäßwiderstand muß daher immer kritisch interpretiert werden. So können Erkrankungen des Herzens die Höhe des Druckes im linken Vorhof bestimmen. Die Ermittlung der Größe des vaskulären Lungenwiderstandes ist in diesen Fällen falsch berechnet.

Ursachen:

Verschlußdruck (wedge pressure) niedriger als der enddiastolische linke Vorhofsdruck: Aorteninsuffizienz, Kardiomyopathie.

Verschlußdruck höher als der enddiastolische linke Vorhofsdruck:

Überdruckbeatmung, Mitralstenose, Tumor (Thrombus)-Bildung im linken Vorhof.

Methode: Pulmonary capillary wedge pressure = Verschlussdruck (to wedge = einkeilen). Die Druckmessung erfolgt durch Positionierung eines Ballonkatheters in einem Endast der Pulmonalarterie. Nach Aufblasen des Ballons an der Katheterspitze entspricht der distal vor dem Katheter gemessene Druck dem linken Vorhofsdruck bzw. linken Ventrikeldruck.

7. Die Ventilation

7.1 Die Funktion der Ventilation

Die Ventilation gewährleistet ein den Stoffwechselefordernissen angepassten Gasaustausch. Die Ventilation hat zudem eine regulierende Funktion für den Säure-Basen-Status im arteriellen Blut (**Stabilität des Säure-Basen-Haushalt**). Schnelle Ventilationsänderungen wie Hypoventilation (Verminderung des Atemminutenvolumen) oder Hyperventilation (Zunahme des Atemminutenvolumen) kompensieren Abweichungen des normalen pH-Wertes im Blut. Die Ventilation der Lungen ist somit ein dynamischer Vorgang für den Transport von Gasmolekülen gekoppelt mit einer Kontrolle der Stabilität des Säure-Basen-Status (Abb.31).

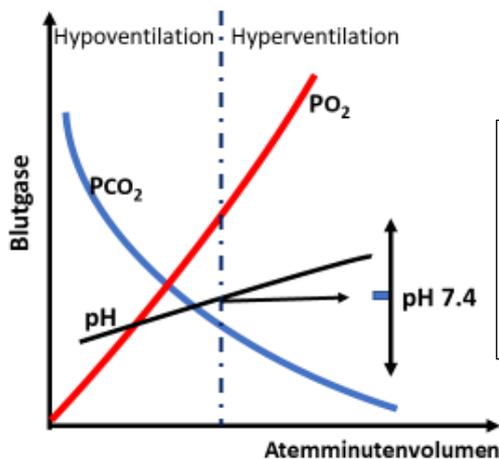


Abb.31. Die Ventilation bestimmt die Höhe der physiologischen Gase in den Alveolen. Die schnelle Anpassung der Ventilation ermöglicht die Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes (s.Text).

7.2 Funktionsgrößen der Ventilation

Das pro Atemzug eingeatmete Volumen ist das Atemzugvolumen (Tidal Volume = V_T). Normalerweise atmet der Mensch in Ruhe zirka 15 Atemzüge /Min. Das Produkt aus V_T und Atemfrequenz (AF) ergibt das Atemminutenvolumen (\dot{V}_E), \dot{V}_E deswegen, weil es mehrheitlich in der Expiration gemessen wird. Das Atemzugvolumen beträgt durchschnittlich

500 ml. Ein Teil dieses Atemzugvolumens verbleibt in den nicht am Gasaustausch teilnehmenden Atemwegen (etwa 150 ml). Dieser Raum entspricht der Luftleitungszone (Abb.2.) und umfasst nach Weibel die Generationen 0 bis 13 (Trachea bis Bronchioli terminales). Dieser Luftleiterraum ist der anatomische Totraum, der keinen Anteil am Gasaustausch hat. 350 ml Inspirationsluft verteilen sich pro Atemzug auf den Alveolarraum. In Ruhe beträgt das Atemminutenvolumen etwa 7500 ml. Davon verteilen sich abzüglich der Totraumluft 5250 ml/min in der respiratorischen Zone (Alveolarvolumen = V_A). Das Atemzugvolumen (V_T) ist die Summe aus der Totraumluft (V_D) plus dem Alveolarvolumen (V_A):

$$V_T = V_D + V_A.$$

Das Atemminutenvolumen (\dot{V}_E) ist dann gleich:

$$\dot{V}_E = (V_D + V_A) \times Af$$

(\dot{V}_E = Expiratorisches Atemminutenvolumen, Af = Atemfrequenz/min)

7.3 Anatomischer Totraum/Atemzugvolumen

Der Alveolarraum besitzt eine Gasmischung aus O_2 , N_2 , CO_2 und Wasserdampf. Jeder Gasanteil hat eine kinetische Energie und damit einen Partialdruck. Der Alveolargehalt von CO_2 wird berechnet als der Partialdruck des alveolären PCO_2 geteilt durch die Summe aller Gase (O_2 , CO_2 , N_2) plus Wasserdampfdruck (P_{H_2O}). Da die Summe aller Gase dem Barometerdruck entspricht, ergibt sich daraus die Gleichung:

$$\text{Alveolärer } CO_2\text{-Gehalt} = \dot{V}_A \times P_{ACO_2} / P_B$$

\dot{V}_A = Alveolarvolumen/min. P_{ACO_2} = Partialdruck in den Alveolen.
 P_B = Barometerdruck.

Die in der Inspiration vorhandene CO_2 -Menge ist vernachlässigbar. Daraus resultiert, dass die gesamte in der Expiration abgegebene CO_2 -Menge aus dem Alveolarraum stammt und durch die Luft des anatomischen Totraumes verdünnt wird. Es kommt daher im Vergleich zu der Konzentration von CO_2 in der Alveolarluft zu einer Konzen-

trationsminderung des CO₂ in der Expirationsluft und dadurch zu einer Minderung des P_{CO₂} in der Expirationsluft gegenüber dem P_{ACO₂}. Der P_{CO₂} ist somit in der endexpiratorischen Luft (mittlerer P_{E_{CO₂}}) deutlich niedriger als der P_{ACO₂}. Da V_T die Summe aus dem anatomischen plus dem alveolären Volumen (V_T = V_D + V_A) ist, ergibt sich folgender Zusammenhang:

$$V_T \times P_{E_{CO_2}}/P_B = V_A \times P_{ACO_2}/P_B.$$

Die Gleichung kann dann umgeformt werden:

$$V_T \times P_{E_{CO_2}} = V_A \times P_{ACO_2}.$$

Ersetzt man V_T durch V_D+V_A schreibt sich die Gleichung:

$$(V_D + V_A) \times P_{E_{CO_2}} = V_A \times P_{ACO_2}.$$

Wenn V_A = V_T-V_D ist lässt sich die Gleichung wiederum umformen:

$$V_D = V_T \times P_{ACO_2} - P_{E_{CO_2}}/P_{ACO_2}.$$

Die Beziehung von V_D zu V_T ist dann:

$$\boxed{V_D/V_T = P_{ACO_2} - P_{E_{CO_2}}/P_{ACO_2}}$$

Die Gleichung wird als **Bohrsche Gleichung** benannt.

Beispiel der Berechnung von V_D/V_T nach der Bohrschen Gleichung (P_{ACO₂} = P_{aCO₂} = 40 mm Hg, P_{E_{CO₂}} = 28 mm Hg):

$$V_D/V_T = \frac{40 - 28}{40} = 0,30.$$

Die Beziehung V_D/V_T ist ein bedeutender Index für die Effektivität der Ventilation. Je größer der Wert (> 0,3) desto ineffektiver ist die Ventilation in Bezug zum Gasaustausch. Bei einem Wert von 0,7 sind nur noch 30% der Ventilation effektiv am Gasaustausch beteiligt. Bei einer Zunahme des Verhältnisses V_D/V_T (> 0,3) spricht man auch von einem „*physiologischen Totraum*“. Als physiologischer Totraum wird der anatomische Totraum plus alveolärer Totraum bezeichnet, in dem kein

Gasaustausch mehr stattfindet. Die Größe der effektiven alveolären Ventilation ist somit von der Größe des Totraumes abhängig, der sowohl von der Atemfrequenz als auch von der Größe des Atemzugvolumens variiert werden kann:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D$$

oder

$$\dot{V}_A = (V_T - V_D) \times Af$$

7.4 Beziehung CO₂-Abgabe, P_aCO₂ und alveoläre Ventilation

Bei einem gesunden Menschen mit einem Körpergewicht von 70 Kg beträgt die CO₂-Produktion ~ 200ml/min. Alle ausgeatmete CO₂ entstammt dem Alveolarraum. Die im Alveolarraum vorhandene CO₂-Menge entspricht der im Stoffwechsel produzierten CO₂-Menge. Normalerweise reguliert das respiratorische Kontrollsystem die Höhe des arteriellen P_{CO₂} auf 40 mmHg.

Zwischen der alveolären Ventilation (\dot{V}_A), der CO₂-Menge (\dot{V}_{CO_2}) und P_aCO₂ besteht folgende Beziehung:

$$\dot{V}_A = k \times \frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{ACO_2}}$$

Der alveoläre P_{CO₂} entspricht dem arteriellen P_{CO₂}. K ist eine Konstante, gleich 0,863, wenn \dot{V}_A auf BTPS und \dot{V}_{CO_2} auf STPD berechnet wird. Die Gleichung impliziert, dass bei einer konstanten CO₂-Produktion der P_aCO₂ sich umgekehrt proportional mit der alveolären Ventilation ändert, d.h. je größer die alveoläre Ventilation umso niedriger ist der P_aCO₂ bzw. P_aCO₂.

Der P_aCO₂ bzw P_aCO₂ ist damit abhängig von dem Anteil der alveolären Ventilation an der Gesamtventilation. Wie schon beschrieben ist die Summengleichung für die Gesamtventilation (\dot{V}_E)

$$\dot{V}_E = \dot{V}_A + \dot{V}_D$$

\dot{V}_A ist dann gleich der Differenz $\dot{V}_E - \dot{V}_D$. Die Gleichung gibt zu erkennen, dass \dot{V}_A entscheidend von der Größe von \dot{V}_D abhängt. Ersetzt man \dot{V}_A durch die Beziehung \dot{V}_{CO_2}/P_{ACO_2} lässt sich der Zusammenhang

der beteiligten physiologischen Größen mathematisch wie folgt formulieren:

$$\dot{V}_E - \dot{V}_D = k \times \frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{ACO_2}}$$

Aus dem mathematischen Zusammenhang erklärt sich, dass mit zunehmender Totraumventilation die Gesamtventilation abnimmt und der P_{ACO_2} (P_{aCO_2}) bei gleichbleibendem \dot{V}_{CO_2} zunimmt. Daraus ist ebenso zu folgern, dass die Beziehung V_D/V_T eine maßgebende Relevanz für den arteriellen PCO_2 hat. Im Falle einer Zunahme von V_D/V_T als Folge eines erhöhten physiologischen Totraums muß es zu einer kompensatorischen Steigerung der Gesamtventilation kommen, um die alveoläre Ventilation für die Konstanterhaltung eines normalen P_{aCO_2} von 40 mmHg zu gewährleisten.

7.5 Ventilation aus energetischer Sicht

Die Ventilation der Lungen setzt die Druckdifferenz zwischen dem Alveolarraum und dem Munddruck voraus. Die dafür notwendige Arbeit (A) entspricht der erbrachten Druckänderung im intrapleuralraum (P_{pl}) und der damit einhergehenden Volumenänderung (V) während des Atemzyklus:

$$A = P_{pl} \times V$$

Die mechanische Arbeit wird durch die Muskelkontraktion erbracht. Die Atemarbeit ist gegen die elastischen Eigenschaften der Thoraxwand und der Lungen sowie gegen die resistiven Widerstände gegen den Atemfluss erforderlich. Bei normaler Ruheatmung ist Atemarbeit nur in der Inspiration notwendig. Der größte Anteil der geleisteten Atemarbeit der Inspirationsmuskulatur entfällt auf die Aktivität des Zwerchfelles. Die Expiration erfolgt passiv.

Eine den Stoffwechselerfordernissen angepasste Ventilation wird durch die aufeinander abgestimmte Kombination von Atemzugvolumen und Atemfrequenz (Af) erreicht:

$$\dot{V} = V_T \times Af$$

Die Ventilation nimmt in Abhängigkeit von dem Belastungsgrad linear zu. Die Totraumventilation steigt zwar an, die Relation von V_D/V_T nimmt jedoch bei gleichzeitig beträchtlichem Anstieg von V_T ab. Nahe der maximal möglichen Belastung kann es allerdings zum Anstieg von V_D/V_T kommen, da bei weiterer Zunahme der Atemfrequenz das Atemzugvolumen abfällt. Mit zunehmenden Belastungsgraden erreicht der Anstieg des Atemzugvolumens bis maximal 75% der Vitalkapazität und bleibt dann relativ stabil. Ein notwendiger weiterer Anstieg des Atemminutenvolumens kann dann nur noch durch die Steigerung der Atemfrequenz ermöglicht werden. Ein höherer Anstieg des Atemzugvolumens als 75% der Vitalkapazität wäre ökonomisch nicht sinnvoll, da die Compliance des Lungenparenchyms kenntlich an dem flachen Verlauf der Dehnungskurve bei höherem Lungenvolumen niedriger (restriktiv!) ist und eine größere Muskelarbeit für die Ventilation erfordern würde. Der Anstieg der Atemfrequenz bei hohen körperlichen Belastungen ist daher aus ökonomischer Sicht energiesparender als eine weitere Zunahme des Atemzugvolumens.

Ökonomisch gesehen ist eine optimale Atemfrequenz dann anzunehmen, wenn bei einem vorgegebenen notwendigen Atemminutenvolumen die Atemfrequenz den geringsten Energieaufwand und damit die geringste Atemarbeit für die Ventilation erfordert. Eine solche energetisch optimale Anpassung der Atemfrequenz in Bezug auf das erforderte Atemminutenvolumen ist im Falle von pathologischen Veränderungen des respiratorischen Organs nicht möglich. Während die elastischen Widerstände willkürlich unbeeinflussbar sind, kann der Energieaufwand durch eine angepasste Atemtechnik vermindert werden. Um die Energiekosten so niedrig wie möglich zu halten, ist es notwendig, das Atemzugvolumen so langsam wie möglich zu atmen. Der dadurch erreichte niedrige Atemfluss mindert die resistiven Flußwiderstände. Bei einer niedrigen Strömungsgeschwindigkeit fällt der intrabronchiale Druck weniger stark ab, die Atemwege bleiben geweitet und der Atemwegswiderstand ist dadurch erniedrigt. Die Wanderung des „EPP“ alveolarwärts wird dadurch vermieden und ein Bronchiolenkollaps verhindert. Der Zusammenhang zwischen intrabronchialem Druck und Luftströmung lässt sich mit dem Bernoulli Gesetz beschreiben:

$$P \times \dot{V}^2 = \text{const.}$$

In die Gleichung geht die Geschwindigkeit zum Quadrat ein. Eine geringe Geschwindigkeitsabnahme bedeutet somit einen bedeutenden Anstieg des intrabronchialen Druckes. Bei einem Lungenemphysem mit beträchtlichem Verlust der Elastizität des Lungenparenchyms machen sich die Patienten das Bernoulli Gesetz zu Nutze, indem sie in der Expiration besonders bei körperlicher Belastung die Lippen zu einer Lippenpfeife formen und dadurch den expiratorischen Atemfluß mindern. Einem intrabronchialen Druckabfall kann dadurch entgegen gewirkt und ein möglicher Bronchiolenkollaps durch Verlagerung des „EPP“ in Richtung knorpelgestützte Atemwege verhindert werden. Gleichzeitig wird die Atemarbeit aufgrund der verlangsamten Ausatmung so niedrig wie möglich gehalten.

Der Sauerstoffverbrauch als ein Index für den Energiebedarf steigt wie das Atemminutenvolumen linear mit dem Belastungsgraden an. Für die Ruheatmung betragen die Energiekosten etwa 1-2% des Gesamtenergieverbrauches des Körpers. Beim Menschen lässt sich der O₂-Verbrauch in Ruhe und bei willkürlichem Anstieg der Ventilation ohne Aktivität der peripheren Muskulatur oder bei Ventilationssteigerung durch CO₂-Stimulation messen. Die ermittelte O₂-Menge entspricht dann dem Stoffwechselbedarf der Atemmuskulatur. Der O₂-Verbrauch bei Ruheatmung variiert in verschiedenen Studien. Wahrscheinlich liegt der Ruheverbrauch bei 0,5ml O₂/l ventilierter Luft. Bei leichter und moderater körperlicher Belastung steigt der O₂-Verbrauch linear mit steigender Ventilation an. Bei schwerer körperlicher Belastung wird irgendwann eine kritische maximale O₂-Aufnahme überschritten und die weitere Steigerung der Ventilation ist nicht mehr linear in Relation zur O₂-Aufnahme assoziiert. Die Ventilation ist aus energetischer Sicht nicht mehr ökonomisch. Durch eine Änderung der Luftdichte (z.B. Beimischung von Helium) lässt sich die Atemökonomie verbessern. Eine erniedrigte Luftdichte wie in großen Höhen mindert den Energieaufwand als Folge des verminderten Atemwegswiderstandes. Die Arbeit der Atemmuskulatur ist im Vergleich zur Höhe des Meeresspiegels vermindert.

Ausgewählte Literatur

Otis AB. The work of breathing. *Physiol Rev*, 1954; 34: 449-473.

Otis AB. *Handbook of Physiology*, 1964. Section 3: Respiration. Vol.1: 463-473.

8. Der Einfluß der Gravitation auf die Ventilation und Perfusion der Lungen

Sowohl die Ventilation als auch die Lungenperfusion unterliegen dem Einfluß der Schwerkraft durch das Eigengewicht des Lungenparenchyms. Die Gravitation ist bei aufrechter Körperhaltung vertikal gerichtet. Die Folge sind regionale Inhomogenität sowohl der Ventilation als auch der Perfusion.

8.1 Gravitation und Ventilation

Als Folge der vertikalwärts gerichteten Gravitation von der Lungenspitze bis zur Lungenbasis sind die Alveolen in der Apex stärkergradig gedehnt als in der Lungenbasis, da der hydrostatische Druck im Bereich der Lungenspitze niedriger ist als in der Umgebung der Lungenbasis. Die Alveolen der Lungenbasis sind relativ komprimiert. In der Lungenspitze sind die Alveolenwände aufgrund der Vordehnung steifer (niedrige Compliance) und daher vermindert ventiliert, während die nicht gedehnten basalen Alveolenwände eher eine normale Compliance haben und dadurch besser ventilierbar sind. Es besteht somit eine apikobasale Inhomogenität der Ventilation. Die Inhomogenitäten der Ventilation sind allerdings weniger bedeutend als die Wirkung der Gravitation auf die Perfusion.

8.2 Gravitation und Perfusion

Der Gravitationsgradient für die Perfusion ist der Ventilation gleichgerichtet. Bei aufrechter Körperhaltung ist der Blutdruck in der Lungenspitze niedriger als in der Lungenbasis. Es besteht ein von der Schwerkraft abhängiger Druckgradient. Die Folge ist ein geringerer Blutfluß in der Apex als in der Lungenbasis. Auf dem Rücken liegend heben sich diese Unterschiede auf. In Seitenlage nimmt der Blutfluß von anterior nach posterior zu. Die regionalen Unterschiedlichkeiten in der Perfusion lassen sich durch die Wirkungen der Alveolardrucke (P_{alv}), der pulmonalarteriellen Drucke (P_{pa}) und der pulmonalvenösen Drucke (P_{pv}) auf die pulmonalen Kapillaren erklären. Nach JB West können funktionell drei Zonen unterschieden werden (Abb.32.):

Zone 1. In der Lungenspitze gleicht der Alveolardruck (P_{alv}) nahezu dem atmosphärischen Druck. Der Alveolardruck ist damit höher als der Pulmonalarteriendruck (P_{pa}). Der pulmonalvenöse Druck (P_{pv}) ist

wiederum niedriger als der Pulmonalarteriendruck. Die pulmonalen Kapillaren werden durch den Alveolardruck zusammengedrückt und die Kapillarperfusion ist gering. In der Diastole des Herzens ist der Kapillardruck so klein, dass die Perfusion sistiert. Nur in der Systole kommt es durch den Anstieg des Pulmonalarteriendruckes zu einer geringen Perfusion. Die Durchblutung der Lungenspitze ist daher von der Herzaktion abhängig. Der mittlere Druck in den Kapillaren ist zu gering, um eine konstante Perfusion zu ermöglichen.

$$P_{alv} > P_{pa} > P_{pv}.$$

Zone 2. Der Pulmonalarteriendruck ist höher als der Alveolardruck, der wie in der Apex nahezu dem atmosphärischen Druck gleicht. Der P_{alv} ist dagegen höher als der pulmonalvenöse Druck. Der treibende Druck für den Kapillarfluß ist der Gradient zwischen dem Pulmonalarterien- und dem Alveolendruck ($P_{pa} - P_{alv}$). Die Perfusion in dieser Zone steigt vertikalwärts an, da pro 1 cm vertikalwärts der Pulmonalarteriendruck um 1 cm H₂O zunimmt, während der Alveolardruck in dieser Zone unverändert bleibt. Endkapillär ist der intravaskuläre Druck niedriger und es kommt zu einer Komprimierung der Kapillaren jedoch ohne Sistieren des Blutflusses.

$$P_{pl} > P_{alv} > P_{pv}.$$

Zone 3. In Zone 3 ist der Druck in den Alveolen niedriger als der Pulmonalarterien- und der Pulmonalvenendruck. Der Pulmonalarteriendruck ist höher als der pulmonalvenöse Druck. Der treibende Druck wird durch die Differenz zwischen dem pulmonalarteriellen und pulmonalvenösen Druck bestimmt ($P_{pa} - P_{pv}$). Ohne Einfluß des Alveolendruckes ist der vaskuläre Widerstand in dieser Zone niedriger als in Zone 2. Der pulmonalarterielle und pulmonalvenöse Druck hat zudem gravitationsbedingt vertikalwärts pro 1 cm um 1 cm H₂O im Vergleich zu Zone 2 noch weiter zugenommen. Die Durchblutung der Kapillaren ist daher in der Lungenbasis höher.

$$P_{pa} > P_{pv} > P_{alv}.$$

Anmerkung: Nur in der Zone 3 ist die konventionelle Bestimmung des vaskulären Widerstandes nach dem Ohmschen Gesetz gültig.

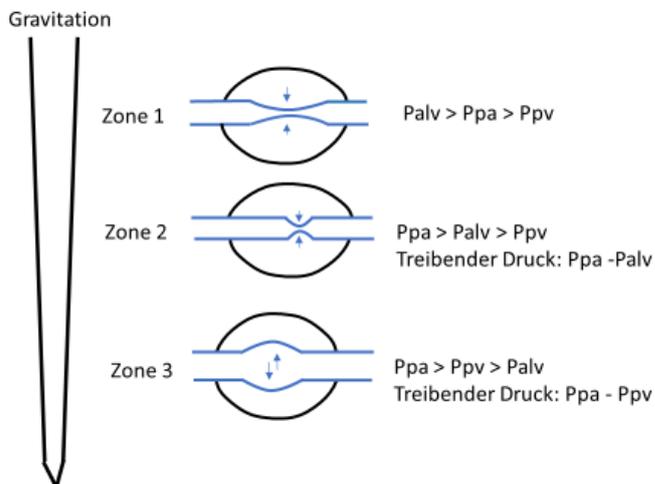


Abb.32. Funktionell lässt sich die Lunge in Abhängigkeit von der Gravitation in 3 Zonen einteilen. Es besteht ein vertikalwärts gerichteter abnehmender Druckgradient in aufrechter Körperlage. Als Folge ist die Lungenspitze nur minimal synchron mit der Herzaktion durchblutet. In Richtung der Lungenbasis nimmt die Perfusion der Kapillaren zu. Endkapillär kommt es in Zone 2 zu einer Kompression der Kapillaren ohne Sistieren der Perfusion. Die Lungenbasis ist am stärksten durchblutet (s. Text).

Ausgewählte Literatur

Fishman AP. The normal pulmonary circulation. In: Pulmonary Diseases and Disorders. 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1988: S.992.

8.3 Gravitation und Intrapleuraldrucke

Als Folge der vertikalwärts wirkenden Gravitation bleiben die Intrapleuraldrucke ebenfalls nicht unbeeinflusst. Die Intrapleuraldrucke (P_{pl}) steigen von der Lungenspitze (-10 cm H₂O) bis zur Lungenbasis an (-2 cm H₂O). Es bestehen somit im Bereich der Lungenspitze und der Lungenbasis unterschiedliche transpulmonale Druckdifferenzen ($P_{pl} - P_{alv}$). Der höhere Dehnungszug in der Lungenspitze wirkt sich auf die Alveolengröße im Vergleich zu den Alveolen der Lungenbasis stärkergradig aus. Durch den niedrigeren transpulmonalen Druck an der Lungenbasis sind die Alveolen weniger stark vorgedehnt. Die Lungenspitze ist aufgrund der resultierenden Vordehnung der Alveolen schlechter ventiliert als die Lungenbasis.

Die Gravitation mit den unterschiedlichen Auswirkungen auf die Ventilation und Perfusion machen verständlich, dass eine anatomische Unterteilung der Lungen aus funktionellen Gründen nicht vertretbar ist.

8.5 Der Einfluß der Gravitation auf das Verhältnis von Ventilation/Perfusion

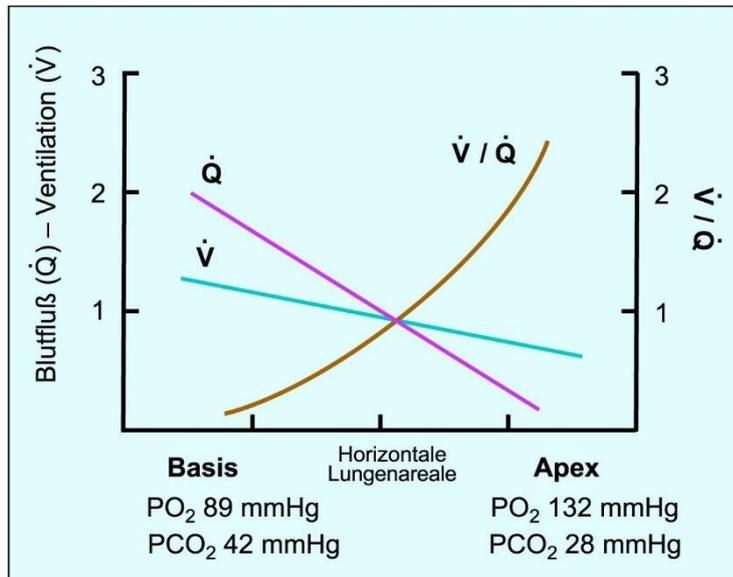


Abb.33. Die Lunge lässt sich von der Basis bis zur Spitze in horizontale Lungenschichten unterteilen mit einem korrespondierenden Verhältnis von Ventilation/Perfusion. Das Verhältnis Ventilation/Perfusion nimmt von der Basis bis zur Spitze zu. Die Folge ist ein hoher alveoläre PO_2 und niedrigerer PCO_2 in der Lungenspitze im Vergleich zur Lungenbasis. (Modifiziert nach Palensky HJ. Pulmonary circulation. In: Grippi MA. Pulmonary Pathophysiology. Lippincott-Raven Publishers, 1995: S. 202).

Der Einfluß der Gravitation bewirkt sowohl eine Inhomogenität der Ventilation als auch der Perfusion. Die Unterschiede in der Ventilation sind weniger bedeutend als die regionalen Unterschiede der Perfusion. Aus dem funktionellen Zusammenwirken dieser physiologischen Größen resultiert eine Inhomogenität von Ventilation/Perfusion. Wie in Abb.33 dargestellt ist der Abfall der Ventilation und Perfusion von der Lungenspitze bis zur Basis gleichgerichtet, jedoch ist der Grad des Abfalles unterschiedlich und das Verhältnis Ventilation/Perfusion nimmt von der Lungenbasis bis zur Lungenspitze zu. Abb.34. veranschaulicht die funktionellen Auswirkungen auf den Gasaustausch. Das Verhältnis \dot{V} / \dot{Q} beträgt bei einer normalen Lunge 0,85.

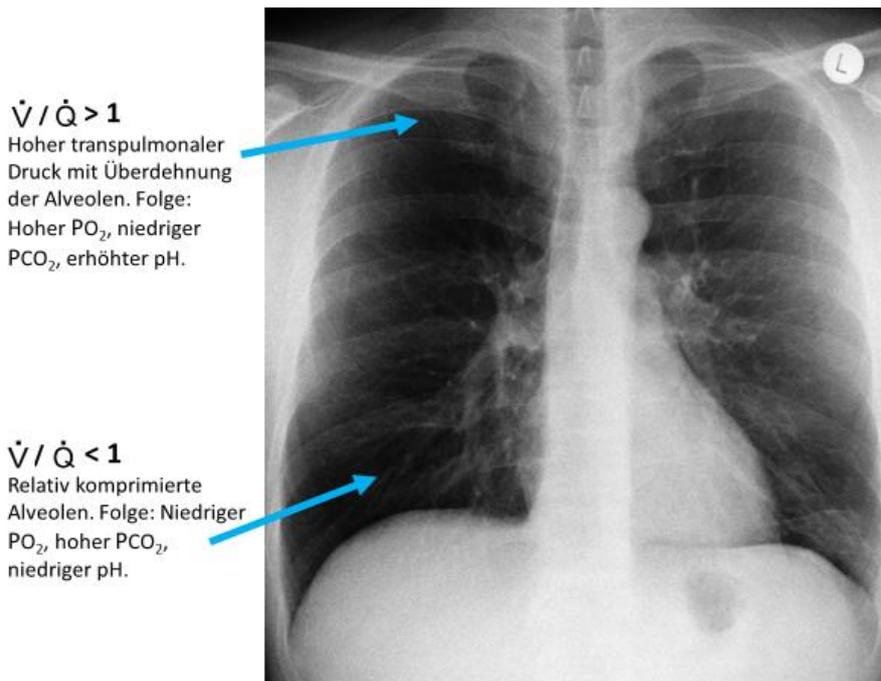


Abb.34 Durch die Gravitation verursachte Inhomogenitäten. Die überdehnten Alveolen in der Lungenspitze sind schlechter ventiliert und nur minimal perfundiert. Die Folge ist ein erhöhtes \dot{V} / \dot{Q} . Dagegen sind die komprimierten Alveolen der Lungenbasis relativ besser ventiliert, die Perfusion jedoch erhöht. Die Folge ist ein erniedrigtes \dot{V} / \dot{Q} mit konsekutiver Gasaustauschstörung. (Röntgenbild überlassen mit freundlicher Genehmigung des Patienten.)

Ausgewählte Literatur

West JB. Ventilation/blood flow and gas exchange. Oxford Blackwell Scientific Publications, 1965.

West JB. Gravity on pulmonary blood flow distribution. J Appl Physiol, 1992; 77: 2201-2202.

West JB. Wagner PD. Ventilation-perfusion relationships. In: Crystal RG, West JB, eds. The Lung: Scientific Foundations. Vol.2. New York: Raven Press, 1991: 1289-1305.

9. Die Diffusion und diagnostische Bedeutung

9.1 Die alveolokapilläre Membran

Die Fläche der Alveolen und die anliegenden Kapillaren bilden eine große Membranfläche, die optimale Bedingungen für die Diffusion von O_2 und CO_2 garantiert. Die Membran setzt der Diffusion wegen der guten Lipidlöslichkeit der Atemgase nur einen geringen Widerstand entgegen. Sie ist von geringer Dicke und setzt sich aus 4 Schichten zusammen (Abb.35.):

- Der Oberflächenfilm („surfactant“)
- Die Endothelzellen der Kapillaren
- Die Epithelzellen der Alveolen (Pneumozyten I)
- Die Fusion der Membranen der Endothel- und Epithelzellen zu der alveolokapillären Basalmembran.

Die alveolokapilläre Membran ist trotz der geringen Dicke äußerst widerstandsfähig gegenüber Stresssituationen wie sie mit einem Anstieg des Kapillardruckes verbunden sein kann. Erhöhungen des Kapillardruckes können durch große körperlichen Belastungen oder pathophysiologischen Abläufe wie z. B. bei einer Linksherzinsuffizienz (Lungenödem) verursacht sein. Die Widerstandsfähigkeit der sehr dünnen Gasaustauschfläche ist auf die Struktur der alveolokapillären Basalmembran zurückzuführen. Die Basalmembran besteht aus Kollagen Typ IV Fasern, die gitterförmig wie ein Maschendrahtzaun miteinander verwoben sind. Diese Faseranordnung gibt der Membran sowohl die notwendige Festigkeit als auch eine erhöhte Flexibilität. Die gitterförmige Anordnung der kollagenen Fasern ermöglicht eine Dehnung wie bei netzförmig angeordneten Fasern in einem Nylonstrumpf (ein Nylonfaden per se wäre nicht dehnbar). Im Falle eines Lungenödems mit einem erhöhten Druck in den Kapillaren kommt es nicht zu einer Ruptur der Membran, da sich die Membran aufgrund der Netzanordnung der Fasern dehnen und auch sehr schnell wieder zusammenziehen kann, wenn der Kapillardruck sich wieder normalisiert hat. Auch als Folge einer kurz-dauernden Lungenüberblähung schützt diese Basalmembranstruktur vor einer Ruptur der Gasaustauschfläche.

Die alveolokapilläre Membran hat beim Menschen etwa eine Fläche von 50 bis 100 m². In mehr als die Hälfte dieser großen Fläche beträgt die

Dicke der Membran nur 0,2 bis 0,3 μm . Das Interstitium zwischen dem nicht an der alveolokapillären Membranbildung beteiligten Anteil der Epithelzellen kommuniziert mit diesen Zellen für den Flüssigkeitsaustausch. In den Kapillarwänden bestehen Kanäle, durch die Plasmaproteine (z. B. Transferrin und Albumine) sowie Glukose passiv in das Interstitium durchtreten können. Ein Drittel der Gesamtfüssigkeit wird mit den Arteriolen und Venolen und dem anliegenden Interstitium ausgetauscht. Der größere Flüssigkeitsanteil tauscht sich zwischen den Kapillaren und dem Interstitium aus. Die Bindungen zwischen den Alveolarzellen sind im Vergleich zu den Kapillarzellen so eng, dass in einer gesunden Lunge keine Flüssigkeit in den Alveolarraum austreten kann.

Ausgewählte Literatur

West JB. Pulmonary capillary stress failure. J Appl Physiol, 1985; 89:2483-2489.

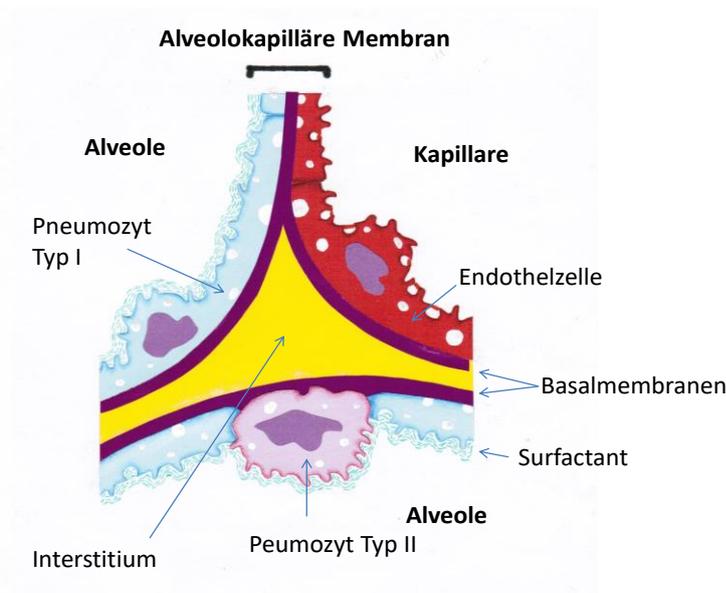


Abb.35. Die alveolokapilläre Membran entsteht durch das Verschmelzen der Membranen der Alveolarzellen (Pneumozyten Typ I) und der Endothelzellen der Kapillaren mit Bildung einer gemeinsamen Basalmembran. Die Dicke der alveolokapillären Membran beträgt weniger als $1\mu\text{m}$.

9.2 Ungenauigkeit der Gasdifffusion

Die Diffusion ist ein durch die Brownsche Molekularbewegung bewirkter physikalischer Vorgang, bei dem es zwischen Orten höherer Konzentration zu Orten niedriger Konzentration von Molekülen zum Konzentrationsausgleich kommt. Der Prozeß gehorcht den Regeln der statistischen Physik. Die Bewegungsrichtung der Moleküle ist zufällig. Als Folge der Wechselwirkung zahlreicher Moleküle untereinander entstehen ständige Richtungsänderungen. Dadurch kommt es zum Konzentrationsausgleich. Der Diffusionsprozess mit dem Ziel einer nahezu vollständigen Molekülverteilung führt zu einer höheren

Entropie (Zustand, der ohne äußere Einwirkungen nicht umkehrbar ist). Physikalische Gesetze sind nur annäherungsweise genau. Danach ist auch der physikalische Prozess der Diffusion mit einem Grad der Ungenauigkeit des Konzentrationsausgleiches der Gase assoziiert. Der Grad der Ungenauigkeit des Konzentrationsausgleiches hängt von der Zahl der zur Verfügung stehenden Gasmoleküle ab. Die Ungenauigkeit lässt sich mit \sqrt{n} (2. Wurzel aus n-Molekülen) berechnen. Nach dieser Regel ist schlüssig, dass eine geringe Zahl von Molekülen mit einer größeren Ungenauigkeit der Molekülverteilung einhergeht als eine große Anzahl vorhandener Moleküle. Angesichts der Vielzahl von diffundierenden Gasmolekülen aus der atmosphärischen Luft kann die Diffusion in den Lungen mit einer nur geringen Ungenauigkeit (optimaler Konzentrationsausgleich zwischen Alveolen und pulmonalem Kapillarblut) angenommen werden. Bei einer respiratorischen Erkrankung mit Verteilungsstörungen der Ventilation gelangen weniger Gasmoleküle in schlecht ventilerte Lungenareale. Nach der \sqrt{n} -Regel ist eine größere Ungenauigkeit oder eingeschränkte Diffusion in den schlecht ventilerten Lungenarealen anzunehmen. Verteilungsstörungen der Ventilation treten bei chronischen Lungenerkrankungen wie COPD und Lungenfibrose auf. Dazu ist anzumerken, dass bei einer restriktiven Lungenerkrankung die unvollständige Gasäquilibration nicht die Folge einer Diffusionsblockade sondern wie bei den chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen Folge von Verteilungsstörungen der Ventilation ist. Lange Zeit nahm man an, dass durch die Fibrose eine Diffusionsblockade verursacht werde, die Ursache der Hypoxämie sei. Es muss heute festgestellt werden, dass eine primäre Diffusionsblockade nicht besteht sondern durch die Fibrose bedingte Verteilungsstörungen der Ventilation/Perfusion die Gasaustauschstörung bewirken.

9.3 Alveolokapilläre O₂ - Diffusion

Die alveolokapilläre Membran stellt auf der Diffusionsstrecke der Gase von dem Alveolarraum bis zur Reaktion der Gase mit den Erythrozyten den vorrangigsten Widerstand dar. Die CO₂-Moleküle diffundieren 20 mal schneller durch die alveolokapilläre Membran als die O₂-Moleküle. Der CO₂-Transfer ist daher weniger kompliziert. Im Vordergrund der Diffusion der Gase steht daher der Gastransfer von O₂. Eine vollständige Äquilibration der Gase ist dann erreicht, wenn zu

beiden Seiten der Membran ein Konzentrations- bzw. ein Druckausgleich der Gase besteht. Die alveolokapilläre Membran kann nicht wie eine künstlich hergestellte Membran mit gleicher Dicke angesehen werden. Dennoch wird zum besseren physiologischen und mathematischen Erklärung die alveolokapilläre Membran als eine homogene Barriere mit einer Fläche (A) und einer Dicke (D) angenommen. Diese Barriere bedingt den Diffusionswiderstand.

Die Menge der Gase (\dot{V}_{Gas}) durch die Membran entspricht nach dem Fickschen Gesetz der Druckdifferenz zu beiden Seiten der Membran ($P_1 - P_2$), der Größe der Membranfläche und umgekehrt proportional der Membrandicke:

$$\dot{V}_{\text{Gas}} = k \alpha \frac{A}{D} (P_1 - P_2)$$

α = Löslichkeit der Gase in der Membran, k = Konstante.

Da die geometrischen und physikalischen Eigenschaften der Membran nicht messbar sind, werden sie als Diffusionskapazität der Membran (D_M) zusammengefasst. Die Gleichung lautet dann vereinfacht;

$$\dot{V}_{\text{Gas}} = D_M \times (P_1 - P_2).$$

D_M hat die physikalische Bedeutung der Transportfähigkeit des Gases pro Druckdifferenz der Gase:

$$D_M = \frac{\dot{V}_{\text{Gas}}}{P_1 - P_2}$$

Für den Gastransfer durch poröse Membranen wie die alveolokapilläre Membran ist normalerweise auch das Molekulargewicht (MG) wegen der kinetischen Energie der Gase von Bedeutung. Nach der kinetischen Theorie besitzen alle Gase bei gleicher Temperatur die gleiche kinetische Energie:

$$\frac{1}{2} \times m \dot{V}^2 = \text{konstant (k)}$$

m = Masse, \dot{V} = Geschwindigkeit.

Die Geschwindigkeit ist dann

$$\dot{V} \sim \frac{1}{\sqrt{m}}$$

D_M ist dann wie folgt:

$$D_M = k \frac{A}{d} \times \frac{\alpha}{\sqrt{MG}}$$

Daraus folgt, dass je leichter das Molekulargewicht der Gase, desto schneller ist deren Diffusion durch die Membran. Der Unterschied des Molekulargewichtes zwischen O_2 und CO_2 ist allerdings eher unbedeutend. Weniger zu vernachlässigen ist dagegen die Tatsache, dass die Löslichkeit von CO_2 in der alveolokapillären Membran größer ist als von O_2 . CO_2 diffundiert 20mal schneller durch die alveolokapilläre Membran als O_2 .

Unter Berücksichtigung der bestimmenden Faktoren von D_M lässt sich die Ficksche Gleichung für den Gastransfer wie folgt umschreiben:

$$\dot{V}_{\text{Gas}} = k \times \frac{A}{d} \times \frac{\alpha}{\sqrt{MG}} \times (P_1 - P_2)$$

Die Gleichung impliziert, dass der Gastransfer mit einer Zunahme der Membranfläche, einer erhöhten Löslichkeit der Gase und mit einer Zunahme des Druckgradienten der Gase ansteigt. Andererseits nimmt die Gasmenge mit zunehmender Membrandicke und einem hohen Molekulargewicht ab. Von allen an der Diffusion durch die alveolokapilläre beteiligten Faktoren ist der entscheidende Diffusionsmotor für die Äquilibrierung der Druckgradient der Gase. Geht man von einem konstanten alveolären O_2 -Partialdruck aus, dann hängt die Größe des Druckgradienten von dem PO_2 im gemischtvenösen Blut ab. Die Höhe des

gemischtvenösen PO_2 ist daher die bestimmende Größe für die O_2 -Diffusion durch die alveolokapilläre Membran und damit die massgebliche Voraussetzung für einen optimalen O_2 -Transfer.

9.4 O_2 -Diffusion im Erythrozyten.

Der vollständige Diffusionsprozeß ist nicht allein durch den Transferwiderstand der alveolokapilläre Membran bestimmt. Die O_2 -Moleküle müssen eine zusätzliche Diffusionsstrecke mit Widerständen durchlaufen, die den Diffusionsvorgang begrenzen können: die Löslichkeit der Gase im Blutplasma, die Beschaffenheit der Erythrozytenmembran, der Weg innerhalb des Erythrozyten an Hb und die Bindungsreaktion der O_2 -Moleküle an Hb in Abhängigkeit von der kapillären Durchblutung. Zum besseren Verständnis ist es sinnvoll die Diffusionswiderstände gegen die Gasmoleküle in Serie geschaltet zu betrachten. Der Gesamtdiffusionswiderstand der Lunge (D_L) gegen den Gastransfer ist dann:

$$D_L = D_M + \phi V_c$$

ϕV_c ist gleich der Bindungsreaktion der O_2 -Moleküle an Hb (ϕ = Reaktionsfähigkeit der Bindung der Gase an Hb, V_c = kapilläres Blutvolumen). ϕ ist abhängig von der Größe von V_c und hat die Dimension: ml/min/mmHg. Die Dimension von $\phi \times V_c$ stimmt daher mit der Dimension von D_L (s.u.) überein und kann somit ebenfalls als Widerstand angesehen werden. Die Reaktionszeit der Bindung von O_2 an Hämoglobin wurde mit 0,2 Sekunden spektrophotometrisch gemessen (Aufsättigungszeit zwischen venösem Blut und Vollsättigung des Hb mit O_2).

Für eine vollständige Sättigung des Hb mit O_2 ist somit eine bestimmte Zeit erforderlich. Die Äquilibrierungszeit für die O_2 -Sättigung des Hämoglobins hängt zusätzlich von der Durchblutungsgeschwindigkeit in den Kapillaren ab. Die Größe der Diffusion von O_2 ist folglich durch die Kapillardurchblutung begrenzt. Die Transitzeit des Blutdurchflusses durch die pulmonalen Kapillaren beträgt 0,75 Sekunden. Alle am Gastransfer beteiligte Faktoren bestimmen, ob in der zur Verfügung stehenden Durchflusszeit des Kapillarblutes ein vollständiger O_2 -Gastransfer von den Alveolen bis zur Bindung der Gasmoleküle an Hb möglich ist. In einer normal ventilierten und perfundierten Lunge ist eine vollständige Gasäquilibrierung nach etwa 1/3 der durchflossenen

Kapillarlänge abgeschlossen. Die Zeit des Anstieges des gemischt venösen P_{O_2} von 40 mm Hg auf annähernd 100 mm Hg des O_2 -Alveolar-druckes beträgt im pulmonalen Kapillarblut normalerweise 0,25 Sekunden. Bei gering ausgeprägten respiratorischen Erkrankungen ist immer noch innerhalb der Transitzeit eine vollständige Äquilibration der Erythrozyten mit O_2 möglich. Erst bei schwereren respiratorischen Erkrankungen mit beträchtlichen Verteilungsstörungen der Ventilation und Perfusion ist innerhalb der Transitzeit eine vollständige Äquilibration nicht mehr gewährleistet.

9.5 Diffusionskapazität der Lungen

Die Diffusionskapazität der Lungen für O_2 (D_{LO_2}) ist ein globales Maß für den Transfer der Gase aus dem Alveolarraum bis zur Bindung an Hb. Die Diffusionskapazität lässt sich gemäss dem Fickschen Gesetz wie folgt beschreiben:

$$D_L = \frac{\dot{V} O_2}{P_1 - P_2}$$

Das Gesetz ähnelt dem Ohmschen Gesetz im elektrischen Stromkreis:

$$\text{Leitungswiderstand} = \frac{\text{Stromstärke}}{\text{Spannungsdifferenz}}$$

D_L ist dann gleich dem Widerstand im elektrischen Stromkreis. Unter Vernachlässigung des Blutplasmawiderstandes ist der Gesamtwiderstand für den O_2 -Transfer wie schon beschrieben die Summe aus den Membranwiderständen plus dem Widerstand der Bindungsreaktion des O_2 an Hb (Abb.36). In der reziproken Umformung der Summengleichung

$$\frac{1}{D_L} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\phi \times V_c[\text{Hb}]}$$

D_L = Diffusionskapazität der Lunge,

D_M = Diffusionskapazität der Membran einschliesslich der Erythrozytenmembran,

ϕ = Chemische Reaktion zwischen O_2 Moleküle und Hb („reactive resistance“).

V_c = kapilläres Blutvolumen.

entspricht $1/D_L$ der Leitungsfähigkeit der Gase über die gesamte Diffusionsstrecke. Die Gleichung verdeutlicht, daß die Diffusionskapazität der Lungen durch zwei Komponenten bestimmt wird: durch eine physikalische Komponente (D_M) und durch die Bindungsreaktion an Hb.

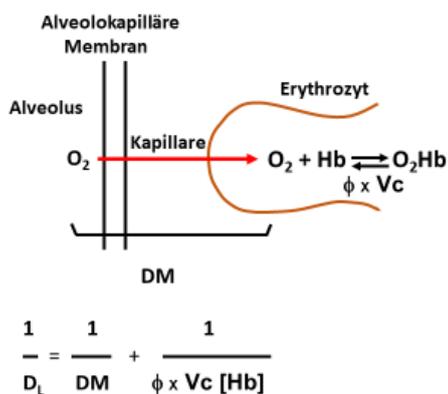


Abb.36. Die Diffusionswiderstände. D_L kann als der Gesamtwiderstand gegen die Diffusion angenommen werden. Der Gesamtwiderstand setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: ein physikalischer Widerstand (D_M) und der Widerstand der Bindungsreaktion von O_2 an Hämoglobin (ϕ mal V_C). $1/D_L$ entspricht der Leitfähigkeit des Gasflusses über die gesamte Diffusionsstrecke.

Die Bindungsreaktion hängt ab von der Reaktion der O_2 -Moleküle mit Hb (ϕ) und dem kapillären Blutvolumen (V_c). Aus der Gleichung ist des Weiteren abzuleiten, dass der Gastransfer in der Lunge entweder durch die Erhöhung der Diffusionskapazität der Membranen oder durch eine Erhöhung der kapillären Durchblutung zunimmt.

9.6 Diffusion und Gasaustausch

Die Ideale Bedingung für den Gasaustausch wäre eine homogene Verteilung von Ventilation und Perfusion der Lungen. Diese Voraussetzung liegt nicht vor, da verschiedene Faktoren wie Shunt, Inhomogenitäten von Ventilation/Perfusion und auch die Diffusion in Relation zur kapillären Durchblutung (DL/\dot{Q}) den Gasaustausch beeinflussen. In der normalen Lunge variieren sowohl \dot{V}/\dot{Q} und DL/\dot{Q} in einzelnen Lungeneinheiten. Diese Unzulänglichkeiten im Gasaustausch sind jedoch physiologisch unbedeutend, da der dadurch bedingte geringe Abfall des P_{aO_2} immer noch im flachen Bereich der O_2 -Bindungskurve von Hb liegt und nur eine unmaßgebliche Minderung der O_2 -Sättigung des Hb ver-

ursacht.

In Ruhe ist bei einem Gesunden die O_2 -Aufnahme durch die Diffusion nicht limitiert. Die nachgewiesene alveoloarterielle Druckdifferenz für O_2 ($AaPO_2$ oder $AaDO_2$) von etwa 9 -10 Torr ist Folge der Inhomogenität von \dot{V}/\dot{Q} . Bei sportlichen Höchstleistungen kann es zu einer Zunahme der $AaPO_2$ mit einem Abfall des P_aO_2 kommen. Diese verschlechterte Arterialisierung ist weitgehendst auf Inhomogenitäten von \dot{V}/\dot{Q} zurückzuführen. Es liess sich allerdings auch nachweisen, dass bei kurzdauernden maximalen körperlichen Höchstleistungen die Diffusion für den Gasaustausch limitierend ist. Unter akuten und chronischen Hypoxiebedingungen infolge eines niedrigen Atmosphärendruckes z. B. experimentell simuliert mit einem Barometerdruck wie auf dem Mt. Everest konnte sowohl in Ruhe als auch bei körperlichen Belastungen eine eingeschränkte Diffusion nachgewiesen werden. Bei chronisch obstruktiven und interstitiellen Lungenerkrankungen ist die Gasaustauschstörung ganz ausschliesslich auf eine Inhomogenität von \dot{V}/\dot{Q} zurückzuführen. Neuere Studien haben allerdings auch eine Diffusionsstörung bei diesen Erkrankungen besonders unter Belastungsbedingungen nachweisen können.

9.7 Bestimmung der Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität der Lungen (D_L) ist definiert als die Menge von Gasmolekülen, die in der Zeiteinheit pro Druckgradient der Gase durch die alveolokapilläre Membran an Hb transportiert wird. Die Gasdiffusion ist damit abhängig von der Leitfähigkeit der alveolokapillären Membran ($1/D_M$), die durch die Membrandicke und Grösse der Austauschfläche der alveolären Membran sowie durch die Leitfähigkeit der Diffusionsstrecke bis zur Bindung von O_2 an Hb ($1/\phi \times V_c$) bestimmt wird. Die Bindung von O_2 an Hb hängt entscheidend von dem kapillären Blutvolumen ab. Für die Bestimmung der Diffusionskapazität der Lungen ist O_2 als Testgas nicht geeignet, da der PO_2 in den Kapillaren und die zu berücksichtigende Kapillardurchblutung die Ermittlung von D_L erschweren würde. Kohlenmonoxyd ist ein geeignetes Testgas. CO wird nach Durchtritt durch die alveolokapilläre Membran geradezu gierig von den Erythrozyten reversibel gebunden (400 mal schneller als O_2). Der Partialdruck von CO in der Kapillare ist nahezu null und der Druckgradient bleibt maximal hoch. Zudem ist die CO-Aufnahme unabhängig von der Grösse der Kapillarperfusion. Die aufgenommene CO-Menge im

Blut wird daher nur durch die Diffusionsfähigkeit der alveolokapillären Membran und der Bindung an Hb bestimmt.

Die Methode

Die Ermittlung der Größe von D_{LCO} erlaubt die Abschätzung der Diffusionskapazität für O_2 . Zwischen beiden Gasen besteht eine enge Korrelation. Die Bestimmung von D_{LCO} wurde erstmals von Marie und Krogh 1909 beschrieben. F.J.W. Roughton empfahl den Test 1957 als Funktionsparameter. Nach dem von Roughton und Forster vorgeschlagenen Modell ist die Diffusionskapazität von folgenden Faktoren bestimmt: Hb-Konzentration, CO-Partialdruck und effektives Kapillarblutvolumen.

Die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität gilt heute als ein für die Beurteilung der Lungenfunktion ergänzendes und einfaches praktikables Verfahren. Es stehen drei Messmethoden zur Verfügung: Die Einatemzug Methode (Single-Breath-Methode), die Steady-State-Methode und die Rückatmungsmethode. Die am häufigsten angewandte Methode ist die Einatemzugmethode (Single-Breath-Methode).

Der Ermittlung von D_{LCO} liegt das Fick'sche Gesetz zugrunde:

$$\dot{V}_{CO} = D_{LCO} \times (P_1 - P_2), \text{ nach } D_{LCO} \text{ umschrieben:}$$

$$D_{LCO} = \dot{V}_{CO} / (P_1 - P_2)$$

P_1 entspricht dem alveolären Partialdruck für CO (P_{ACO}) und P_2 dem kapillären Druck für CO, der gleich null ist. Die Gleichung für D_{LCO} lautet dann:

$$D_{LCO} = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{ACO}}$$

Die Einatemzug-Methode gilt heute als Goldstandard. Der Proband atmet aus einem Ballon ein CO-Gasgemisch (0,3% CO, 10% Helium, 20,9% O₂ aufgefüllt mit N₂ als Rest). Der Proband atmet zunächst bis RV aus und inspiriert anschliessend bis zur TLC. Danach wird der Proband zu einem Atemstillstand von 10 Sekunden angehalten, gefolgt von einer langsamen Ausatmung der VC. Der grössere Anteil der ausgeatmeten VC (zirka 750-800 ml) wird verworfen, da er dem Totraum entspricht, und der zweite Anteil der Ausatemluft (600-900ml) werden analysiert. Die CO-Aufnahme entspricht dem Konzentrationsabfall von CO in der Alveolarluft/Zeiteinheit und ist abhängig von dem Druckgradienten von CO zwischen dem Alveolarraum (P_{ACO}) und den Erythrozyten. Der Druckgradient ist wie schon beschrieben maximal, da der P_{CO} im Blut nur minimal (null) und damit vernachlässigbar ist. Der CO-Konzentrationsabfall während der Atemanhaltezeit dividiert durch den Alveolar- druck für CO entspricht dem CO-Transfer.

Die Ermittlung des Transferfaktor für CO erfordert die Messung der CO-Konzentration am Anfang (F_{ICO}) und am Ende (F_{ECO}) der Atemanhaltezeit sowie die Bestimmung des alveolären P_{ACO} im zweiten Teil der ex- spirierten VC. Die Alveolarluft wird mit der Heliumeinwaschmethode gleichzeitig bestimmt. Die Anfangsheliumkonzentration wird durch die Verteilung des inerten Gases im Alveolarraum verdünnt. Durch Messung der Anfangskonzentration und der Endkonzentration von Helium während der Atemanhaltezeit lässt sich der Verdünnungsfaktor von Helium bestimmen: F_{IHe}/F_{EHe}.

Die diffundierte CO-Menge ist dann:

$$DLCO = \frac{V_A (F_{ICO} - F_{ECO})}{P_{ACO}}$$

D_{LCO} wird von 10 Sekunden auf 1 Minute umgerechnet. Die Dimension ist *mmol/min/kPa*.

Da nicht nur die Diffusion sondern auch die chemische Reaktion mit Hb den CO Transfer betrifft, ist der Begriff TLCO (Transfer-Faktor für CO) gebräuchlicher als D_{LCO} geworden. Der Transferfaktor für CO ist ein Maß für die Diffusion von O₂ durch die alveolokapilläre Membran und die

Bindung an Hb. Zur besseren Differenzierung von Transferstörungen ist die zusätzliche Bestimmung des Transfer-Koeffizienten (Krogh-Faktor) sinnvoll. Der Transfer-Koeffizient beschreibt die Beziehung von TLCO zu dem tatsächlich belüfteten Alveolarraum ($TLCO/V_A$).

Unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktor von Helium und der Annahme einer Massen-Balance, dass die Menge He im Alveolarraum der Menge He in der inspirierten Luft gleich ist, berechnet sich das Alveolarvolumen wie folgt:

$$V_A \times F_{AHe} = F_{IHe} \times (IVC - V_D)$$

$$V_A = F_{IHe}/F_{AHe} \times (IVC - V_D)$$

V_A = Alveolarvolumen in Liter (BTPS)

F_{IHe} = He Fraktion im der inspirierten Luft

F_{AHe} = He Fraktion in der Alveolarluft

IVC = inspiriertes Vitalkapazität in Liter(BTPS)

V_D = totaler Totraum in Liter (BTPS)

Die Dimension von $TLCO/V_A$ ist: *mmol/min/kPa/l*.

9.8 TLCO und TLCO/ V_A und respiratorische Erkrankungen

Die Diffusionskapazität für CO ist alters- und größenabhängig. Allgemein akzeptierte Normwerte gibt es nicht. Je nach Gerätegebrauch existieren verschiedene Referenztabellen. TLCO hängt vom Hämoglobingehalt und der CO-Bindung an Hämoglobin ab. Der normale Durchschnittswert von Hb für Männer wird mit 14,6 g/dl und für Frauen mit 13,4 g/dl angenommen. Bei höherem Hb-Gehalt ist ein höherer Sollwert zu berücksichtigen. Dafür liegen Korrekturformeln vor. Des Weiteren ist bei Rauchern ein höherer COHb(%) -Wert im Blut zu beachten. Beim Gesunden liegt der COHb(%) -Wert im Mittel bei 1,5% (Bereich 1 - 2%). Ein höherer Wert bei Rauchern führt pro 1 % COHb-Erhöhung zu einer Abnahme des TLCO-Referenzwertes von zirka 1%.

Die Diffusionskapazität ($DLCO = TLCO$) ist die Menge von Gas, die sich in der Zeiteinheit und pro Druckdifferenz der Gase aus der Alveolarluft durch die alveolokapilläre Membran an Hb bindet. Sie ist abhängig von dem physikalischen Widerstand der Membran und Bindungswiderstand ($D_M + (\phi \text{ mal } V_C)$); Der Diffusionskoeffizient = Transferkoeffizient/ $V_A = TLCO/V_A =$ Krogh-Faktor reflektiert die alveolokapilläre Gasaufnahme in den tatsächlich belüfteten Alveolen und korrigiert zugleich die konstitutionsbedingten, individuellen unterschiedlichen Lungengrößen.

Der Transferkoeffizient ermöglicht die Differenzierung zwischen Verteilungsstörungen und tatsächlichen Diffusionsstörungen. Ein verminderter TLCO und normaler TLCO/VA sprechen für Verteilungsstörungen. Eine niedriger TLCO und TLCO/VA sprechen für eine tatsächliche Abnahme des Gastransfers mit Diffusionsstörung. Die langjährige Vorstellung, dass eine Membranverdickung bei interstitiellen Lungenerkrankungen und Verlust der Oberfläche der alveolokapillären Membran (Lungenemphysem) die primäre Ursache der Abnahme von TLCO ist, wurde durch neuere Untersuchungen widerlegt. Es ließ sich zeigen, dass die Abnahme des kapillären Blutvolumens mit Verminderung der Erythrozytenzahl die maßgebliche Ursache für die Erniedrigung des TLCO ist. Erkrankungen mit einer Reduzierung der alveolokapillären Oberfläche (Lungenemphysem, idiopathische pulmonale Fibrose) gehen mit einer Annahme des kapillären Blutvolumens einher und mindern die Aufnahme der CO Menge.

Eine Abnahme von TLCO tritt auf

- bei einem Lungenemphysem (ein erniedrigtes TLCO korreliert hochgradig mit einer Abnahme der Lungendichte im CT-Scan und dem anatomischen Grad des Emphysems),
- bei einer Obstruktion,
- bei Rauchern,
- bei interstitiellen Lungenerkrankungen,
- bei vaskulären Lungenerkrankungen (primär pulmonaler Hypertonie, und rheumatoiden Lungenerkrankungen),
- bei Anämie,
- bei einem Zustand nach Lungenresektion,
- bei einem Pleuraerguß,
- bei neuromuskulären Erkrankungen,
- bei Adipositas mit restriktiver Atmungsbehinderung,
- bei Linksherzinsuffizienz.

Eine Zunahme von TLCO tritt auf

- bei Asthma bronchiale,
- bei einer Polycythämie,
- bei einer pulmonalen Hämorrhagie,

- bei leichter bis milder Linksherzinsuffizienz.
- bei einem intrakardialen links-rechts Shunt,
- bei körperlichen Belastungen,
- bei Aufhalten in großen Höhen (kompensatorische Polyglobulie).

Beziehung zwischen TLCO und TLCO/VA

- bei Patienten mit inkompletter Ausdehnung der Lungen (neuro-muskuläre Erkrankungen, Kyphoskoliose) ist die Reduktion von TLCO relativ weniger erniedrigt als VA. TLCO/VA ist erhöht.
- bei Lungenemphysem sind TLCO und TLCO/VA aufgrund des Verlustes von Gasaustauschfläche mit konsekutiver Kapillarzerstörung und verminderter Kapillardurchblutung erniedrigt.
Anmerkung: VA kann in Relation zu TLCO niedriger gemessen werden, wenn es zu einer inkompletten Mischung der Gase während der Atemanhaltezeit kommt. Eine echte Diffusionsstörung ist dann nicht zu erkennen.
- bei interstitiellen Lungenerkrankungen ist T_{LCO} infolge einer zerstörten alveolokapillären Membran erniedrigt. VA ist vermindert. Der Krogh-Faktor ist nicht selten zu einem geringeren Grad reduziert als T_{LCO} , da eine Umverteilung von Blut von mehr geschädigten Lungenarealen zu noch besser funktionierenden Lungenarealen stattfindet.
- bei vaskulären Lungenerkrankungen ist TLCO erniedrigt. VA ist normal und TLCO/VA ist vermindert als Folge einer Abnahme der alveolokapillären Oberfläche.

Anmerkung: Eine Einschränkung der Einatemzug Methode besteht bei einem niedrigen VC. Die VC muß mindestens einen Wert $> 1,5l$ erreichen, um zuverlässige Werte zu erhalten. Ungenaue Werte werden bei einer schweren COPD infolge einer zu kurzen Äquilibrationszeit des Gases in der Lunge bestimmt. Bei einem reduzierten Lungenvolumen (restriktive Ventilationsstörungen mit vermindertem TLCO) wird TLCO/VA fälschlich zu hoch bestimmt, da VA im Verhältnis zur Lungenoberfläche stärkergradig abfällt. Der Vergleich mit den Referenzwerten kann zu einer Falschinterpretation führen, da die Referenzwerte von einem normalen TLC und VC ausgehen. Eine tatsächliche Diffusionsstörung kann dadurch möglicherweise nicht erkannt werden.

Ausgewählte Literatur

Horstman M, Mertens F, Stam H. Transfer factor for carbon monoxide. European Respiratory Monograph 31, 2005; Vol.10: 127-144.

American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor), recommendation for a standard technique, 1995-update. Am J Respir Crit Care Med, 1995; 152: 2185-2198.

Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017; ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J, 2017; 49: 1-31.

10. Die Partialdrucke der physiologischen Gase



Schematische Darstellung eines Stomas in einem Baumblatt. Eintritt von CO_2 aus der Außenluft. Gleichzeitig Absorption von elektromagnetischer Energie des Sonnenlichtes durch Chlorophyll. Durch eine nachfolgende Redoxkette mit Chlorophyll als Elektronen-Donator wird H_2O durch Elektronenentzug oxidiert und O_2 und H^+ freigesetzt (oxygene Photosynthese).

10.1 Gaspartialdrucke in der Inspirationsluft

Die atmosphärische Luft ist eine Mischung aus Nitrogen, Sauerstoff, Argon, Kohlensäure und Wasserdampf. Der Anteil von Argon, Kohlensäure und Wasserdampf ist in der atmosphärischen Luft vernachlässigbar klein. Generell wird angenommen, dass die atmosphärische Luft 79% Nitrogen und 21% (20,93%) Sauerstoff enthält. Die fraktionierte Konzentration der Sauerstoffmoleküle in der atmosphärischen Luft beträgt damit 0,21 und der Stickstoffmoleküle 0,79. In einem Gasgemisch bewirkt jedes Gas aufgrund seiner kinetischen Energie einen Druck. Nach dem Gesetz von Dalton ergibt sich in einem abgeschlossenen Raum aus dem Druck jedes einzelnen Gases der Gesamtdruck. Die kinetische Energie aller Moleküle der atmosphärischen Luft bewirkt den Barometerdruck (P_B). Für den atmosphärischen Druck beträgt die Summe:

$$P_B = P_{\text{O}_2} + P_{\text{CO}_2} + P_{\text{N}_2} + P_{\text{H}_2\text{O}}$$

P_B = Barometerdruck

P_{O_2} = Partialdruck für O_2

P_{CO_2} = Partialdruck für CO_2

P_{N_2} = Partialdruck für N_2

$P_{\text{H}_2\text{O}}$ = Partialdruck für Wasserdampf.

P_B ändert sich umgekehrt proportional mit der Höhe. Auf Meereshöhe beträgt P_B 760 mmHg/1013,08 hPa (1 mmHg = 1,333 hPa). In der Inspiration wird die Luft in den Atemwegen auf 37° C erwärmt und mit einem Wasserdampfdruck von 47 mm Hg gesättigt. Nach dem Fickschen

Gesetz beträgt der Partialdruck für O₂ in der Inspirationsluft dem Produkt aus der anteiligen Konzentration des Gases (F_{IGas}) mal dem atmosphärischen Druck (P_B) minus dem Wasserdampfdruck von 47 mmHg:

$$P_{\text{Gas}} = F_{\text{IGas}} \text{ mal } (P_{\text{B}} - 47)$$

$$P_{\text{IO}_2} = 20,93 \text{ Vol\% mal } (760 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg})$$

$$= 20,93/100 \text{ mal } 713 \text{ mmHg}$$

$$= 0,29 \text{ mal } 713 \text{ mmHg}$$

$$= \mathbf{149,23 \text{ mmHg}}$$

(P_B in Meereshöhe)

10.2 Alveolärer O₂-Partialdruck

Der alveoläre O₂-Druck (P_{AO₂}) ist der Motor, der die O₂-Moleküle in die pulmonalen Kapillaren treibt. Der P_{AO₂} entspricht nicht dem inspiratorischen P_{O₂}. Die N₂-Konzentration ist als inertes Gas sowohl in der Inspiration als auch in der Expiration unverändert. Der verbleibende Gasdruck muss zwischen dem Sauerstoff- und dem Kohlendioxidpartialdruck (P_{ACO₂}) geteilt werden. Die Folge ist eine Abnahme des alveolären P_{O₂} im Vergleich zu dem inspiratorischen P_{O₂}. Je höher der P_{ACO₂}, desto niedriger der P_{AO₂}. Da das Volumen der O₂-Aufnahme nicht dem Volumen der CO₂-Abgabe gleicht, ist dieser Unterschied zu berücksichtigen. In Ruhe beträgt die Relation $\dot{V} \text{ CO}_2 / \dot{V} \text{ O}_2$ 0,8.

$$P_{\text{AO}_2} = \text{insp. } P_{\text{O}_2} - (P_{\text{aCO}_2} \times \text{Faktor } a)$$

(Der P_{aCO₂} entspricht weitgehend dem P_{ACO₂}).

Der Faktor a errechnet sich aus dem Quotienten 1/R. R entspricht dem respiratorischen Quotienten ($\dot{V} \text{ CO}_2 / \dot{V} \text{ O}_2$). Da der Wert in Ruhe 0,8 beträgt, errechnet sich der Faktor a mit 1,25. Die Gleichung lautet dann bei einem normalen P_{aO₂} von 40 mmHg:

$$P_{\text{AO}_2} = \text{insp. } P_{\text{O}_2} - \text{art. } P_{\text{CO}_2} \times 1,25$$

$$= 149 \text{ mmHg} - 50 \text{ mmHg}$$

$$= \mathbf{99 \text{ mmHg}}$$

Aus dieser Gleichung ist ableitbar, welche Abhängigkeit der alveoläre P_{O₂} von der Höhe des arteriellen P_{CO₂} hat. Der alveoläre P_{CO₂} entspricht

wegen der guten Diffusionsbedingungen für CO_2 dem arteriellen PCO_2 . Eine Zunahme des PaCO_2 senkt den PAO_2 und vermindert den treibenden Druck für den O_2 -Austausch.

10.3 Die O_2 - Kaskade

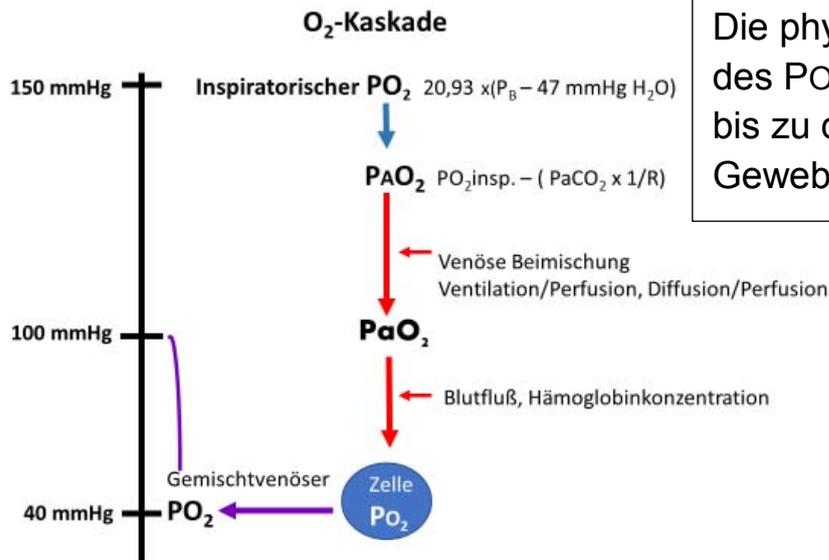


Abb.37. Die O_2 -Kaskade.

Die physiologische Änderung des PO_2 von der Atmosphäre bis zu den Mitochondrien der Gewebezellen, s. Text.

Der inspiratorische PO_2 wird durch den PACO_2 und den respiratorischen Quotienten im Alveolarraum vermindert. Bei einer normal ventilerten und angepassten Durchblutung der Lunge (homogenes Verhältnis von Ventilation/Perfusion) besteht zwischen den Alveolen und dem Lungenkapillarblut nach dem Gasaustausch nur ein unmassgeblicher Druckgradient zwischen den Alveolen und den pulmonalen Endkapillaren für O_2 von ≈ 1 mmHg. Dieser unbeträchtliche Druckgradient ist auf den Diffusionswiderstand der alveolokapillären Membran zurückzuführen. Durch die Beimischung von gemischtvenösem Blut aus nicht an der Ventilation teilgenommenen Lungenarealen (Shunt) kommt es zu einer weiteren geringen Abnahme des PaO_2 . Da in der gesunden Lunge auch eine Inhomogenität zwischen alveolärer Ventilation und Perfusion besteht, erniedrigt sich der PaO_2 um weitere mmHg. Als eine Folge resultiert eine Gesamtdruckdifferenz zwischen dem PAO_2 und PaO_2 ($\text{AaPO}_2 = \text{AaDO}_2$) von 9,5 bis 10 mmHg. Diese Druckdifferenz ist jedoch unbedeutend für die O_2 -Sättigung des Hb, da der gering verminderte PaO_2 noch im flachen Bereich der O_2 -Bindungskurve des Hb liegt (Abb.39.) Ein maximaler Abfall des PaO_2 findet beim Durchfluß durch die Gewebekapillaren infolge der O_2 -Diffusion durch die Zellmembran in die

Mitochondrien statt. In Abhängigkeit von dem Sauerstoffverbrauch im Gewebe verbleibt immer noch ein beträchtlicher PO_2 im venösen Blut (gemischtvenöses Blut). Bei körperlichen Belastungen kommt es aufgrund des erhöhten Stoffwechsels zu einer stärkeren Ausnutzung des angebotenen Sauerstoffes und zu einem geringeren gemischt-venösen PO_2 mit einer Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffdruck-differenz ($AvDO_2$).

11. Der O₂-Transport

11.1 O₂ - Transport im Blut

Die O₂ -Versorgung der Körperzellen ist abhängig von dem angebotenen Sauerstoff im Blut. Die angebotene O₂-Menge ist gleich dem Produkt aus dem Herzzeitvolumen (HZV) mal O₂-Gehalt im Blut:

$$\text{O}_2\text{-Transport} = \text{HZV} \times \text{O}_2\text{-Gehalt im Blut}$$

Der O₂-Gehalt im Blut ist die Summe des an Hb gebundenen O₂ (gleich O₂-Kapazität) plus dem im Plasma physikalisch gelösten O₂. 1g Hb bindet in vivo 1,34 ml O₂/dl Blut (Hüfner'sche Zahl). Der physikalisch gelöste O₂ im Blut ist gleich dem Löslichkeitskoeffizienten α (0.0031 mlO₂/dl Blut/mm Hg) mal dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (P_{aO₂}).

Die Gleichung für den O₂-Gehalt lässt sich dann wie folgt schreiben:

$$\text{O}_2\text{-Gehalt} = \text{O}_2\text{-Kapazität} + (0,0031\text{mlO}_2/\text{dl}/\text{mmHg} \times \text{PaO}_2 \text{ mmHg})$$

Bei einem Hb von 15g/dl und einer 97% O₂-Sättigung des Hb sowie einem angenommenen P_{aO₂} von 100 mmHg berechnet sich der O₂-Gehalt wie folgt:

$$\text{O}_2\text{-Gehalt} = 1,34\text{ml} \times [\text{Hb}] \times \% \text{Sättigung}/100 + 0.0031\text{ml O}_2/\text{dl}/\text{mmHg} \times \text{PaO}_2 \text{ mmHg}$$

$$= 1,34\text{ml} \times 15\text{g/dl} \times 0,97 + (0,0031\text{ml O}_2/\text{dl}/\text{mmHg} \times 100 \text{ mmHg})$$

$$= \mathbf{19,80 \text{ ml O}_2/\text{dl Blut}}$$

Der Berechnung liegt zugrunde, dass bei einem normalen P_{aO₂} von 100 mmHg Hb zu 97% mit Sauerstoff gesättigt ist. Bei einem Gesunden mit einem Körpergewicht von 70 kg kann in Ruhe ein Herzzeitvolumen (HZV) von 5 l/min gemessen werden. In diesem Falle beträgt der O₂-Transport im Blut 990 ml O₂/min. Unter einer körperlichen Belastung vergrößert sich das HZV und damit auch der O₂-Transport im Blut.

11.2 Sauerstoffbindung an Hämoglobin

Der physikalisch gelöste O₂ im Blut würde bei einem P_{aO₂} von 100 mm Hg nur 0,31 ml O₂/dl betragen. Mit einer so geringen Menge O₂ wäre der Organismus mit O₂ unterversorgt. Hämoglobin als der wichtigste Sauerstoffträger und Transporteur ist der Garant für den erforderlichen Unterhalt des Zellstoffwechsels. Hb reagiert innerhalb der Erythrozyten nicht

nur als Vehikel für den Transport von O_2 und CO_2 zwischen den Lungen und den Gewebezellen sondern auch als Puffer. Die damit verbundenen Aktionen kooperieren mit der reversiblen Bindung von O_2 an Hb. Das am häufigsten vorkommende Hb (HbA₁) beim Erwachsenen enthält vier Subketten (α_1 und α_2 , β_1 und β_2). Die α_1 - und α_2 - Ketten bestehen aus 141 Aminosäuren und die β_1 - und β_2 - Ketten aus jeweils 146 Aminosäuren. Die Polypeptidketten sind helixartig gewunden und formen eine dreidimensionale Struktur mit maximaler Stabilität. Sie bilden in ihrer Gesamtheit das Globin. Jede Kette enthält einen Porphyrinring (Häm), der ein Eisen-Ion (Fe^{2+}) enthält, an das sich O_2 direkt und reversibel bindet (Abb.38.) Mit O_2 gesättigtes Hämoglobin ist Oxyhämoglobin, Hämoglobin von O_2 entsättigt ist Desoxyhämoglobin.

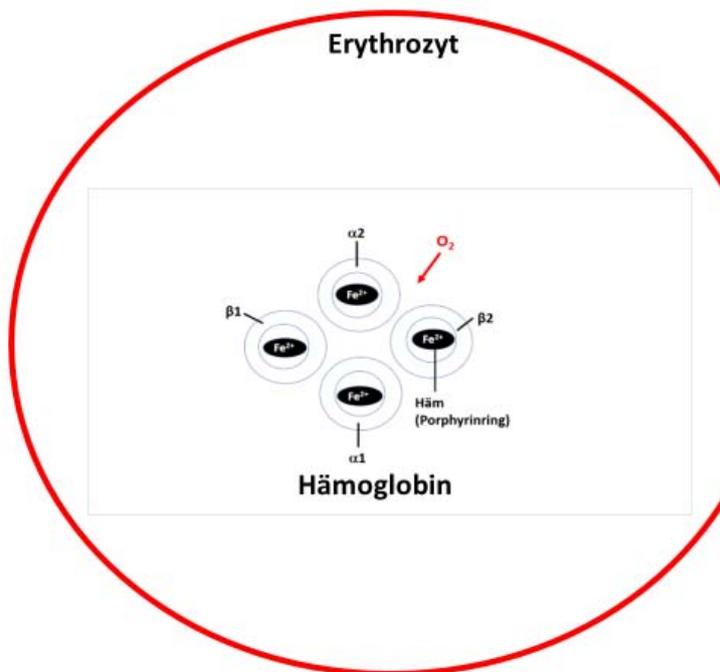


Abb.38. Die Struktur des Hämoglobinmoleküls. Das Molekül setzt sich aus 4 Subeinheiten (Aminosäure-Ketten) zusammen. Die Subeinheiten bilden Globin. Jede Subeinheit besitzt eine Hämgruppe, die aus einem Porphyrinring mit einem zweiwertigen Eisen-Ion (Fe^{2+}) für die reversible Bindung von O_2 besteht.

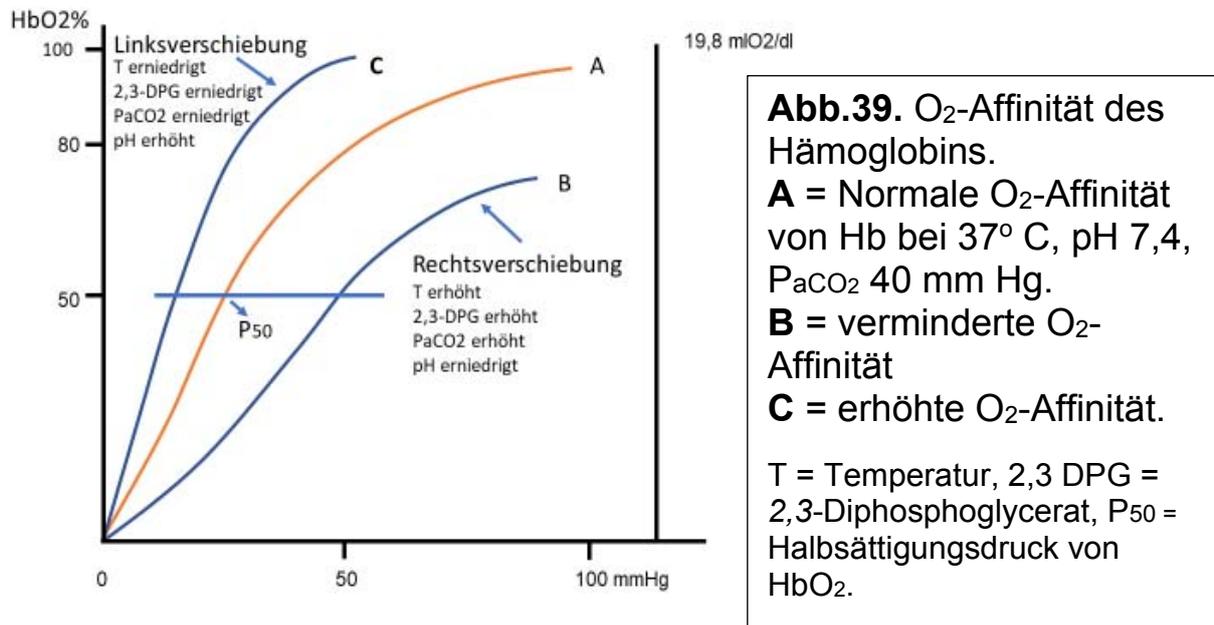
Die O_2 -Bindung an Hb ändert nicht die Wertigkeit von Eisen (Fe^{2+}). Kommt es zu einer Umwandlung des zweiwertigen Fe^{2+} in dreiwertiges Fe^{3+} bildet sich Methämoglobin. Methämoglobin kann O_2 nicht reversibel binden. Methämoglobin kann allerdings durch eine Met-Hb-Reduktase wieder in normales Hb umgewandelt werden. Höhere Mengen von Methämoglobin reduzieren den O_2 -Transport im Blut und werden durch die Vergiftung mit Oxidationsmitteln oder bei Reduktasemangel verursacht.

Toxisch wirkende Oxidationsmittel mit Methämoglobin-Bildung sind einige Medikamente (Phenacetin, Chinin, Lidocain, Prilocain, Metoclopramid, Nitroglycerin, Sulfonamide u. andere.), Nitrose Gase, aromatische Nitro- und Aminoverbindungen wie Poppers (Alkylnitrite mit Rauschwirkung), Herbizide) und andere. Für Säuglinge bestehen Gefahren durch den Genuss von Trinkwasser oder Gemüse mit zu hohen Nitratwerten. Die Folge ist eine Anämie aufgrund einer noch bestehenden geringeren Enzymaktivität der Reduktase.

11.3 Sauerstoffbindungskurve des Erwachsenen

Jedes Molekül Hb kann in den vier Hämeinheiten ein Molekül O₂ binden. Die Sättigung des Hb ist abhängig von der Höhe des PaO₂. Der Sättigungsvorgang erfolgt nicht linear sondern nimmt einen annähernd S-förmigen Verlauf (Abb. 39). Der S-förmige Kurvenverlauf ist Folge einer Konfigurationsänderung des Hb-Moleküls bei der zunehmenden Anlagerung von O₂. Der S-förmige Verlauf der O₂-Bindungskurve bietet entscheidende Vorteile. Der steilere Abfall der Bindungskurve im mittleren Bereich ermöglicht, dass es bei nur geringen Änderungen des PaO₂ zu einer größeren Abgabe von O₂ kommt als im flachen Verlauf der Bindungskurve bei höherem PaO₂. Dagegen begünstigt der flache Kurvenverlauf, dass selbst bei einem größeren Abfall des PaO₂ wie in größeren Höhen nur eine geringe Abnahme der O₂-Sättigung des Hb auftritt.

Die Lage der O₂-Bindungskurve kann durch den Halbsättigungsdruck (P₅₀) beschrieben werden, bei dem 50% des Hb mit O₂ gesättigt ist. Der normale Kurvenverlauf der O₂-Bindungskurve hat einen P₅₀ von ~ 27 mmHg bei einem pH 7,4, PaCO₂ 40 mmHg und 37°C. Eine Änderung der Lage der O₂-Bindungskurve kann durch mehrere einflußnehmende Faktoren bewirkt werden.



11.4 Lageänderung der O₂-Bindungskurve

Der Bohr Effekt: Der Übertritt von CO₂ in das Blut verschiebt die O₂Hb-Bindungskurve nach rechts. Dadurch wird die O₂-Affinität gemindert und die Abgabe von O₂ an die Zelle erleichtert. 25% dieses Effektes werden durch die direkte Bindung von CO₂ an Hb (Carbaminohämoglobin) bewirkt. 75% des Effektes ist auf die Azidose durch CO₂ zurückzuführen. Die Geschwindigkeit des Bohr Effektes wird vermindert, wenn die Aktivität der Carboanhydrase im Erythrozyten limitiert ist (**CO₂-Transport im Blut**). Der Bohr Effekt ist abhängig von der CO₂-Aufnahme im Erythrozyten. Die Voraussetzung für den Bohr Effekt ist die unterschiedliche Protonenbindung (H⁺) zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Die Protonenbindung ist vergleichsweise niedriger in oxygeniertem Hämoglobin als im desoxygenierten Zustand des Hämoglobins.

CO₂: CO₂ hat einen zweifachen Effekt auf die O₂-Bindungskurve. CO₂ aus dem Stoffwechsel bewirkt eine Erhöhung der intraerythrozytären H⁺-Konzentration (Bohr Effekt). Der zweite Effekt betrifft die direkte Bindung von CO₂ an die Aminogruppen der beta-Ketten von desoxygeniertem Hb (Carbaminohämoglobin). Bei einem physiologischen pH sind 50% der Aminogruppen für CO₂ bindungsfähig. Während des Vorganges der

Oxygenierung von Hb gehen die Stabilisierungsvoraussetzungen für die CO₂-Bindung verloren und CO₂ wird freigesetzt. Dadurch kommt es zu einer allosterischen Änderung des Hb-Molekül mit direkter Wirkung auf die O₂-Bindung (Allosterie = Veränderung der Konformation unter Beeinflussung des aktiven Bindungszentrums). CO₂Hb bewirkt wie der erhöhte intraerythrozytäre Anfall von H⁺- Protonen (durch Carboanhydrase enzymatisch begünstigte Bildung von H₂CO₃ und nachfolgende Dissoziation in H⁺ und H₂CO₃⁻ (**CO₂-Transport im Blut**) eine verminderte O₂-Affinität des Hb und ebenfalls eine verbesserte O₂-Abgabe an die Zellen. Die intraerythrozytären H⁺ - Protonen sind allerdings vergleichsweise wirkungsvoller.

2,3-DPG: 2,3 DPG (2,3-Diphosphoglycerat) ist ein Metabolit der intraerythrozytären Glukolyse. 2,3-DPG ist von massgeblicher Bedeutung für die O₂-Bindung an Hb. Die Erythrozyten haben unter physiologischen Bedingungen eine hohe Konzentration von DPG. Etwa 20% des während der Glykolyse in den Erythrozyten anfallenden 1,3-Biphosphoglycerats wird zu 2,3-DPG umgewandelt. 2,3-DPG bindet sich an desoxygeniertes Hämoglobin bedeutend enger als an oxygeniertes Hämoglobin. 2,3-DPG bindet sich im Zentrum des desoxygenierten Hb-Moleküles an Aminogruppen von Aminosäuren zwischen den zwei beta-Ketten des Globins. Während der Oxygenierung von Hb kommt es zu einer Umlagerung von Aminosäuren innerhalb der beta-Ketten und zum Bruch von Salzbrücken mit Freisetzung von 2,3-DPG. Salzbrücken werden definiert als H-Ionen-Bindungen mit entgegengesetzt geladenen Gruppen von Aminosäuren. Die enge Bindung von 2,3-DPG an desoxygeniertes Hb bewirkt eine Abnahme der O₂-Affinität von Hb und verstärkt den Bohr Effekt.

Temperatur: Eine Temperaturänderung ist von geringer Bedeutung und damit von einem unbedeutenden Einfluß auf den Bindungskurvenverlauf.

Zusammenfassende Anmerkung:

CO₂, 2,3-DPG und Protonen (H⁺) stabilisieren die Struktur des desoxygenierten Hb. Eine Konzentrationszunahme jedes einzelnen Faktors oder aller zusammen bewirken eine Abnahme der O₂-Affinität des Hb und sind die wesentliche Grundlage für den Bohr Effekt. Die Faktoren werden bei dem Übergang von desoxygeniertem zu oxygeniertem Hb

wieder freigesetzt. Sie bestimmen die Lage der O_2 -Bindungskurve (Abb.39.).

CO: Kohlenmonoxyd bindet sich mit einer 240fachen höheren Affinität als O_2 direkt an Hb. CO verschiebt die O_2 -Bindungskurve nach links und vermindert zugleich die O_2 -Transportkapazität der Erythrozyten. In den Zellen kann es trotz eines normal gemessenen PaO_2 zu einer erheblichen Hypoxämie kommen.

11.5 O_2 -Affinität des fetalen Hämoglobin (HbF)

HbF besitzt statt der zwei beta-Ketten des postembryonalen HbA₁ zwei gamma-Ketten im Molekül. Die Verschiebung der O_2 -Bindungskurve nach links ist wahrscheinlich durch die Unfähigkeit der Bindung von 2,3-DPG an die gamma-Ketten bedingt. Die Linksverschiebung der O_2 -Bindungskurve von HbF ist für den Fetus von großem Vorteil, weil durch den verminderten PO_2 im mütterlichen Blut der Plazenta eine verbesserte Sauerstoffsättigung des HbF ermöglicht wird. Der PO_2 im fetalen Blut beträgt nur 30 mmHg. Aufgrund der hohen Affinität des HbF ist das arterielle Blut des Feten dennoch zu 60% O_2 -gesättigt. Die Sauerstoffversorgung des Fetus wird durch einen doppelten *Bohr Effekt* bei dem Gasaustausch in der Plazenta begünstigt. Es kommt zu einem Anstieg des pH-Wertes im fetalen Blut und gleichzeitig zu einem Abfall dieses Wertes in der Plazenta. Eine Alkalose bewirkt eine höhere O_2 -Affinität im fetalen Blut mit einer verbesserten O_2 -Sättigung des HbF. Der gleichzeitige Abfall des pH-Wertes (Azidose) im maternalen Blut verbessert die O_2 -Abgabe an den Fetus.

Nach der Geburt erfolgt der Abbau des HbF und die Generierung von HbA₁. Dabei kommt es durch die Abbauprodukte des HbF zu einem vorübergehenden Ikterus.

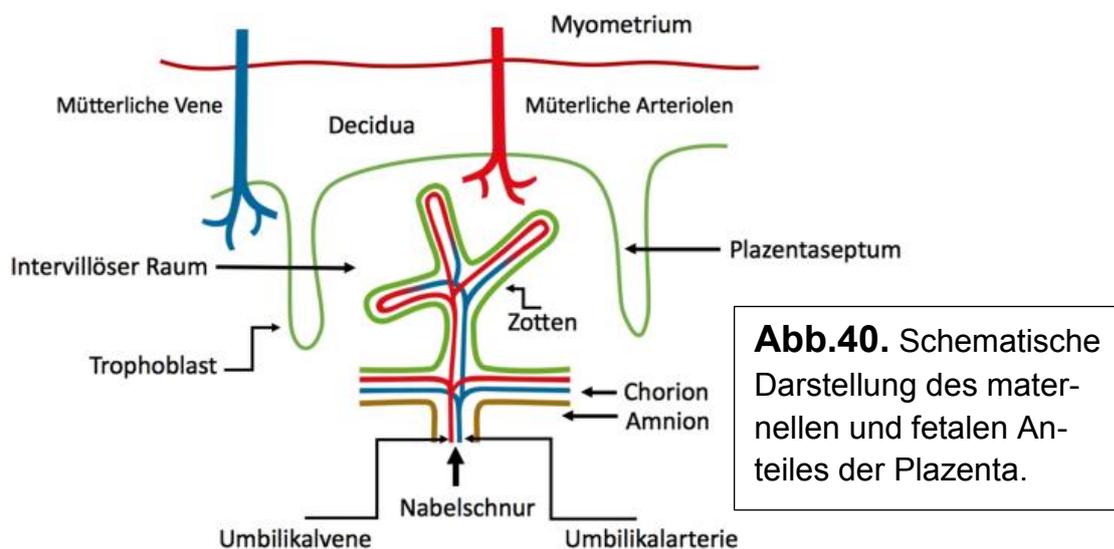
11.6 Gasaustausch in der Plazenta

Die Lebensbedingungen des Embryos bzw. des Feten werden durch die Funktion der Plazenta garantiert. Die Plazenta ist zwischen der Mutter und dem Embryo oder Feten sowohl die Nahrungsbrücke als auch das exkretorische, endokrine und respiratorische Organ.

Die Verschmelzung der weiblichen Eizelle mit dem männlichen Spermium bildet die Zygote. Durch die nachfolgende Zellteilung entsteht die Morula, aus der die Blastozyste hervorgeht. An einer Stelle der Blastozyste

zytenwand bildet sich ein Zellkomplex, der Embryoblast. Aus der verbliebenen Blastozystenwand entwickelt sich der Trophoblast, der die Verbindung zur Gebärmutter Schleimhaut herstellt. Der Trophoblast besitzt zur Hälfte männliche Antigene, die eine Abstoßungsgefahr durch das mütterliche Immunsystem darstellen. Th2-Lymphozyten (Subgruppe der Lymphozyten) der Plazenta ermöglichen neben anderen Zytokinen eine Immuntoleranz, die eine Abstoßung der Frucht verhindert.

Die Plazenta besteht aus einem mütterlichen und fetalen Anteil. Der fetale Anteil wird von der Chorionplatte gebildet, die aus den Trophoblasten hervorgeht. Den mütterlichen Anteil bildet die Basalplatte oder Decidua der Gebärmutter Schleimhaut. Das Chorion lässt drei Schichten erkennen. Aus dem primären Chorion (Chorium frondosum), das sich in Richtung Decidua ausbreitet, dem mittleren sekundären Chorion mit mesenchymaler Komponente und aus den Zottenbäumen, die in die Decidua wachsen. Das Zottengeflecht ist aus zwei Trophoblastenschichten (Synzytiotrophoblasten und Zytotrophoblasten) zusammengesetzt. Eine dritte Chorionschicht legt sich an die sekundäre Chorionschicht an und bildet das Amnion, das die Plazenta, die Nabelschnur und die gesamte verbliebene Höhle umschließt und die Fruchtblase bildet.



Die Amnionzellen sezernieren das Fruchtwasser. Aus der Decidua ziehen Plazentasepten zwischen die Zottenbäume, die die Decidua in intervillöse Räume aufteilen, in die arterielles und venöses Blut der Mutter strömt. Das die Zottenbäume umgebende mütterliche Blut ist

damit ein Mischblut mit niedrigerem PO_2 als das systemische arterielle Blut der Mutter. Durch die Umbilikalarterien fließt das von dem Embryo bzw. Feten entstammende venöse Blut und verteilt sich in den Zottenkapillaren. Per diffusionem werden durch die Plazentaschranke, die durch die Trophoblastenschichten und Kapillarwand gebildet wird, aus dem venösen Blut CO_2 und Stoffwechselendprodukte in das die Zotten umgebende mütterliche Blut abgegeben und umgekehrt O_2 und Nahrungsstoffe aus dem mütterlichen Blut in den Kapillaren aufgenommen. Nach dem Austausch fließt das Blut aus den Kapillaren in die Umbilikalvenen der Nabelschnur zurück zu dem Embryo bzw. Feten (Abb.40.).

11.7 Adaptation der Sauerstoffbindungskurve bei Gasaustauschstörungen

Bei einem krankheitsbedingtem Abfall des PaO_2 und zusätzlicher Hyperkapnie (erhöhter $PaCO_2$) mit Azidose ist eine Rechtsverschiebung der O_2 -Bindungskurve von kompensatorischer Bedeutung für den Gasaustausch in der Peripherie. Die O_2 -Abgabe an die Zellen wird erleichtert. In großen Höhen mit vermindertem O_2 -Druck in der Atmosphäre kommt es zu einer Linksverschiebung der Bindungskurve. Auf dem Mt. Everest wurde ein P_{50} im Blut von 19 mm Hg bestimmt. Wahrscheinlich ist für die Zunahme der O_2 -Affinität des Hb eine Abnahme von 2,3-DPG ursächlich. Diese Adaptation ähnelt dem fetalen Hb, das eine höhere O_2 -Affinität des Hb hat als das mütterliche Blut. Bei Höhenbewohnern könnte es zu einer Mutation des Hb-Moleküls mit erhöhter O_2 -Affinität kommen. Die Sättigung des Hb mit O_2 wird dadurch verbessert. Versuche an Ratten lassen diese Anpassung der O_2 -Bindungskurve vermuten. Im septischen Schock ist die 2,3-DPG Produktion mit Verschiebung der O_2 -Bindungskurve nach links erniedrigt. Bei einem niedrigen O_2 -Gehalt im Blut wie bei einer Anämie oder Hypoxämie steigt die Konzentration von 2,3-DPG an und die O_2 -Affinität von Hb nimmt ab. Die Folge ist wiederum eine verbesserte Abgabe von O_2 an die peripheren Zellen. In Blutkonserven muss 2,3-DPG durch Glucose oder Inosin ersetzt werden, weil 2,3-DPG instabil ist und schnell zerfällt.

12. Der CO₂-Transport

12.1 CO₂-Transport im Blut

Die Einatemluft enthält geringe vernachlässigbare Kohlensäure. Alle in der Expirationsluft nachweisbaren CO₂-Moleküle entstammen dem Zellstoffwechsel. CO₂ diffundiert 20 mal schneller durch die alveolokapilläre Membran als O₂.

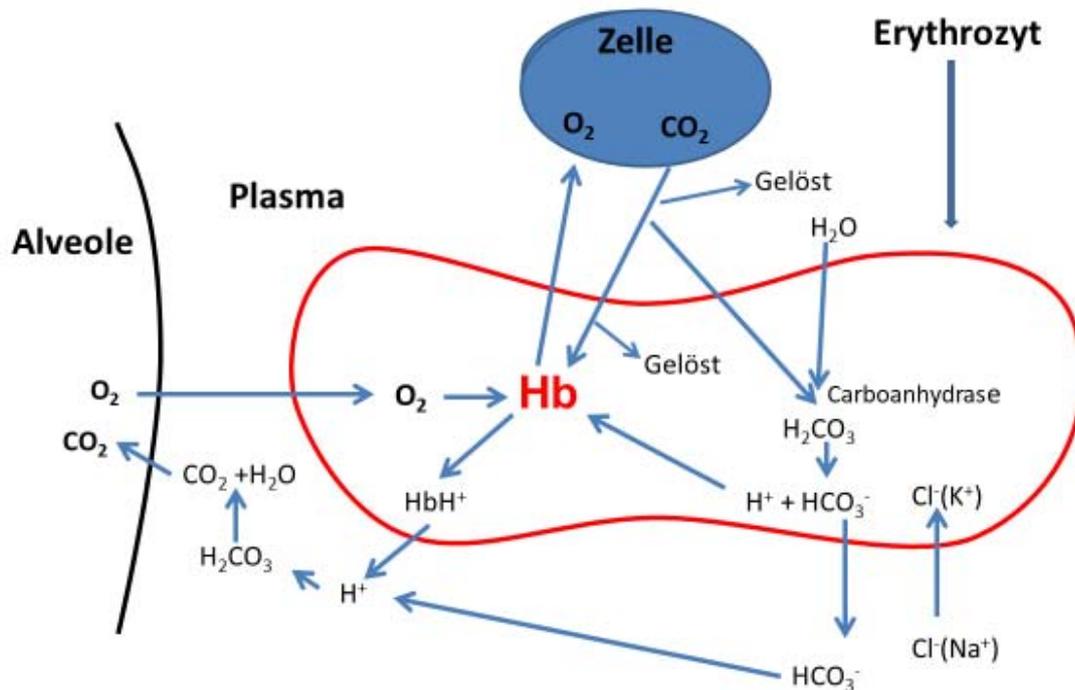


Abb.41. CO₂-Transport im Blut. Unter der Einwirkung von Carbonanhydrase bindet sich CO₂ nach Diffusion in den Erythrozyten mit H₂O aus dem Plasma zu H₂CO₃ und dissoziiert sehr schnell in H⁺ und HCO₃⁻. HCO₃⁻ tritt im Austausch mit Cl⁻ (Clor-Ionen-Shift) in das Plasma über. H⁺ bindet sich an desoxygeniertes Hb und wird in der Lunge bei der Oxygenierung freigesetzt, diffundiert in das Plasma und bindet sich erneut mit HCO₃⁻, um sehr schnell in CO₂ und H₂O zu dissoziieren. CO₂ diffundiert alveolar-wärts. CO₂ kann auch als Carbaminohämoglobin transportiert werden.

Es bestehen drei Formen des CO₂-Transportes im Blut (Abb.41.):

1. Als physikalisch gelöstes CO₂. Etwa 5% der gesamten CO₂-Menge im Blut wird im Plasma physikalisch gelöst transportiert. Der Löslichkeitskoeffizient α beträgt 0,067 ml/dl Blut/mmHg. Im Vergleich zu O₂ wird

daher mehr CO₂ gelöst transportiert. Im Erythrozyten wird CO₂ minimal physikalisch gelöst.

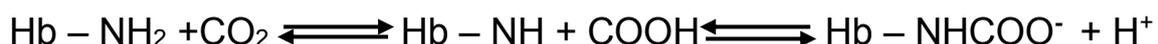
2. Der größte Anteil des im Blut zu transportierenden CO₂ (90%) erfolgt als Bikarbonat -Anion (HCO₃⁻). Das aus dem Zellstoffwechsel an das Blut abgegebene CO₂ diffundiert in die Erythrozyten und bindet sich unter der enzymatischen Wirkung der Carboanhydrase (CA) sehr schnell zu H₂CO₃. Ohne diese enzymatische Unterstützung würde dieser Vorgang sehr langsam verlaufen. Die Bindung ist sehr flüchtig und dissoziiert in H⁺ und HCO₃⁻:



CA = Carboanhydrase

HCO₃⁻ diffundiert aus den Erythrozyten in das Plasma. Zum Erhalt des intrazellulären elektrischen Gleichgewichtes kommt es zu einer Diffusion von Cl⁻ in den Erythrozyten (Cl⁻ -Ionen-Shift oder sog. **Hamburger-Shift**). H⁺ bindet sich an desoxygeniertes Hb, das ein besserer Protonen-Rezeptor als oxygeniertes Hb ist (schwächere Säure mit verbesserter Pufferkapazität als HbO₂). Die Pufferbindung von H⁺-Ionen an desoxygeniertes Hb wird als **Haldane Effekt** bezeichnet.

3. Eine dritte Form des CO₂ Transportes ist die direkte Bindung von CO₂ an desoxygeniertes Hb. Es entsteht durch diese Bindung Carbaminohämoglobin. CO₂ bindet sich auch mit den Aminogruppen von Proteinen im Blut. Hb ist jedoch vergleichsweise zu den übrigen Blutproteinen mengenmäßig das vorrangigste Protein. Für die CO₂-Bindung steht der Globinanteil des Hb-Moleküls zur Verfügung. Der Vorgang ist schnell und die Reaktion wiederum am effektivsten mit desoxygeniertem Hb. Die Reaktion kann wie folgt beschrieben werden:



Der Anteil von Carbaminohämoglobin am CO₂ Transport beträgt etwa 5%.

Beim Durchfluss des Blutes durch die Lungenkapillaren wird durch die Oxygenierung Hb zu einer stärkeren Säure und damit zu einem schwächeren Puffer als desoxygeniertes Hb. H⁺ wird freigesetzt und diffundiert in das Plasma, in dem es sich erneut mit HCO₃⁻ bindet und in

CO₂ und H₂O zerfällt. CO₂ diffundiert ebenso wie das physikalisch gelöste CO₂ und CO₂ aus der Hb-Bindung (Carbaminohämoglobin) in die Alveolen und wird expiriert.

12.2 CO₂-Dissoziationskurve

Im Gegensatz zu dem S-förmigen Verlauf der O₂-Bindungskurve für Hb ist die CO₂-Bindungskurve im Blut leicht kurvilinear. Der CO₂-Gehalt im Blut ist vom Oxygenierungsgrad des Hb abhängig. Bei der Abgabe von O₂ an die Mitochondrien wird Hb desoxygeniert und bindet sehr schnell CO₂. Abb.42. demonstriert den CO₂ Transport im Blut. Bei einem PCO₂ von 40 mm Hg im arteriellen Blut beträgt der CO₂-Gehalt etwa 48 mlCO₂/dl (Punkt A). Nach Abgabe von O₂ an die Mitochondrien ist Hb nur noch zu etwa 75% gesättigt. Bei einem PCO₂ im gemischtvenösen Blut von 46 mm Hg ist aufgrund des Haldane Effektes der transportierte CO₂-Gehalt auf etwa 53 mlCO₂/dl (Punkt B) angestiegen. Je desoxygenierter Hb umso größer ist die Fähigkeit CO₂ im Blut zu den Alveolen zu transportieren. Bei erhöhter Muskeltätigkeit kommt es zu einer stärkeren Versorgung der Muskelzelle mit O₂ und gleichzeitig aufgrund des erhöhten Stoffwechsels zu einem vermehrten Anfall von CO₂. Durch die erforderliche vermehrte Abgabe von O₂ an die Muskelzellen ist die O₂-Sättigung des Hb im venösen Blut vermindert bzw. stärkergradig desoxygeniert. Gemäß dem Haldane Effekt kann damit das vermehrt anfallende CO₂ ohne Beeinträchtigung des Säure-Basen-Haushaltes im Blut transportiert werden.

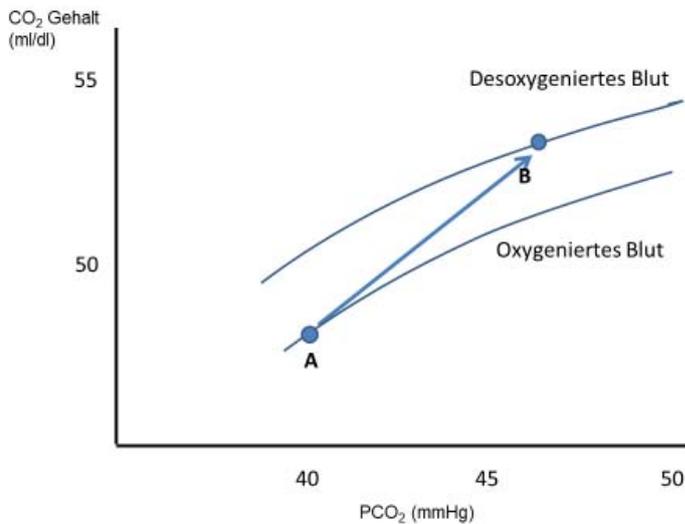


Abb.42. Desoxygeniertes Blut kann aufgrund des Haldane Effektes das im Stoffwechsel anfallende CO₂ effektiver transportieren als oxygeniertes Blut. Die Bindungskurve für CO₂ hat im Gegensatz zur S-Form der O₂-Bindungskurve einen leicht kurvilinearen Verlauf (s.Text).

13. Das Puffersystem

13.1 Physiologische Puffer

Eine Säure ist ein Molekül, das H⁺-Ionen dissoziiert.

Eine Base ist ein Molekül, das H⁺-Ionen bindet.

Ein physiologischer Puffer ist eine Substanz in der Körperflüssigkeit, die H⁺-Ionen reversibel bindet.

In der Körperflüssigkeit gibt es drei Puffersysteme:

Das Bikarbonat-Puffersystem : $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$.

Das Protein-Puffersystem : $\text{H}^+ + \text{Pr}^- \rightleftharpoons \text{HPr}$.

Das Phosphat-Puffersystem : $\text{H}^+ + \text{HPO}_4^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{PO}_4$.

In dem Protein-Puffersystem ist Hämoglobin der wichtigste Puffer, während die Phosphat-Puffer von untergeordneter Bedeutung sind.

13.2 Bikarbonat-Puffersystem

Das vorrangigste Puffersystem im Blut ist das Bikarbonat-Anionen-System. Bikarbonat -Anionen finden sich in den meisten Körperflüssigkeiten und gelten als „Alkali-Reserve“.



Die Bildung der flüchtigen Kohlensäure (H₂CO₃) wird durch die Carboanhydrase im Erythrozyten beschleunigt. Im Plasma verläuft dieser

Prozeß wegen des fehlenden Enzyms langsamer. Nach dem Massen-Wirkungsgesetz lässt sich eine Gleichgewichtskonstante K einführen. K ist das Produkt aus H⁺- Ionen-Konzentration mal Bikarbonat-Konzentration dividiert durch die Kohlensäure-Konzentration:

$$K = \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

H₂CO₃ entspricht dem Produkt Löslichkeitskoeffizient α mal PCO₂. α wird nicht als ml/dl/mmHg sondern als mmol/dl/mmHg angegeben und beträgt 0,03 mmol/dl/mmHg. Die Gleichung lässt sich dann wie folgt umformen:

$$K = \frac{[H^+] \times [HCO_3^-]}{0,03 \times PCO_2}$$

K ist in diesem System die Dissoziationskonstante. Der Wert leitet sich aus der Titrationskurve des Bikarbonat-Puffersystems ab (Abb.43.). Die Titrationskurve zeigt einen S-förmigen Verlauf, wenn man die Säure- und Basenzugabe in Beziehung zu den pH-Werten einer Lösung setzt. In ihrem zentralen Bereich besteht die maximale Steilheit der Kurve. Bei einem pH =6,1 kommt es sowohl durch eine Änderung des Säure- als auch des Basenanteiles der Lösung nur zu einer unmassgeblichen Beeinträchtigung des pH-Wertes. pH = 6,1 wird daher als eine Konstante angenommen. Logarithmiert schreibt sich die Gleichung:

$$\log K = \log [H^+] + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PaCO_2}$$

Da pH der negative Logarithmus der Wasserstoffionen-Konzentration ist, kann die Gleichung nach **Henderson-Hasselbalch** wie folgt umgeschrieben werden:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PaCO_2}$$

Bikarbonat im arteriellen Plasma beträgt normalerweise 24 mmol/l und der normale P_{CO_2} im arteriellen Blut 40 mmHg. Der pH-Wert errechnet sich dann wie folgt:

$$pH = 6,1 + \log \frac{24 \text{ mmol/l}}{1,2 \text{ ml/dl}}$$

$$pH = 6,1 + \log 20$$

$$pH = 6,1 + 1,3 = 7,4$$

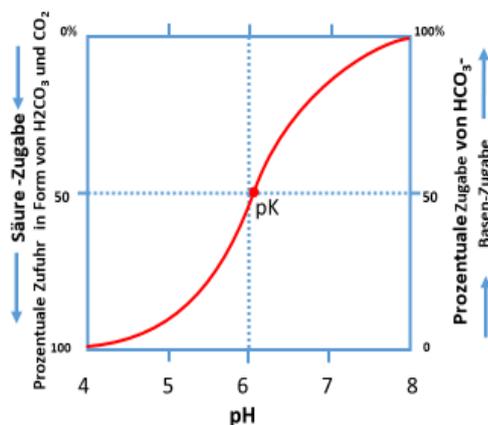


Abb.43. Titrationskurve des Bikarbonatpuffer Systems. Die Titrationskurve zeigt einen S-förmigen Verlauf, wenn man den prozentualen Anteil von Säure (H₂CO₃ plus CO₂) und Basen (HCO₃⁻) an einer Lösung gegen die pH-Werte aufträgt. Je mehr Säure einer Lösung beigefügt wird, desto azidotischer wird die Lösung; je mehr Basen einer Lösung zugegeben wird, desto alkalischer wird die Lösung. Im zentralen Bereich ist die Titrationskurve maximal steil. Bei einem pH = 6,1 ist eine Änderung durch den Säure- oder Basenanteil einer Lösung vernachlässigbar klein. Der pH-Wert von 6,1 wird daher als Dissoziationskonstante (K) angenommen.

Die Relation HCO_3^- zu PaCO_2 bestimmt damit den pH-Wert im Blut. Ein Anstieg oder Abfall des PaCO_2 ohne angepasste Änderung der Bikarbonat-Anionen bedingt entweder eine Abnahme oder einen pH-Anstieg.

13.3 Stabilität des Säure-Basen-Haushaltes

Die Bedeutung der Ventilation für die Säure-Basen Homeostase im Blut zeigt sich in dem Vergleich der täglichen Ausscheidung von fixen Säuren in der Lunge und in der Niere. Säuren entstehen in dem Stoffwechselprozess der Gewebezellen. Zwei Drittel der anfallenden Säuren (Kohlensäure) werden über die Lunge eliminiert (13 000 mÄq). 0,5% von Säuren fällt in nichtflüchtiger Form an (Ammonium, Sulfat, Phosphat, organische Säuren) und wird über die Nieren ausgeschieden (100 mÄq). Der Vergleich zeigt die enorme Bedeutung der Ventilation für die Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes. Die Lungenventilation ist somit im Gegensatz zu den erst nach längerer Zeit reagierenden Nieren in der Lage, auf Veränderungen im Säure-Basen-Gleichgewicht schnell kompensatorisch zu reagieren. Die Kooperation von Ventilation und Nierenfunktion ermöglicht einen normalen pH-Wert, der für die ungestörten Stoffwechselabläufe besonders für die Enzymaktivitäten und die neuronalen Funktionen erforderlich ist.

Es besteht eine enge Beziehung zwischen der alveolären Ventilation (\dot{V}_A) und dem arteriellen PCO_2 . Der PaCO_2 wird durch die abgegebene Menge von CO_2 aus dem Stoffwechsel (\dot{V}_{CO_2}) und der Größe von \dot{V}_A bestimmt:

$$\text{PaCO}_2 = K \times \frac{\dot{V}_{\text{CO}_2}}{\dot{V}_A}$$

K ist eine Konstante (Umrechnungsfaktor) gleich 0,863.

\dot{V}_A wird unter BTPS Bedingungen und \dot{V}_{CO_2} unter STPD Bedingungen gemessen.

Aus der Gleichung folgt, dass zwischen \dot{V}_{CO_2} und \dot{V}_A ein angepasstes Verhältnis bestehen muss, um einen konstanten PaCO_2 zu garantieren. Wenn \dot{V}_A bei konstantem \dot{V}_{CO_2} sich ändert, ändert sich in der Konsequenz PaCO_2 . Veränderungen des \dot{V}_A sind eher vordergründig bestimmend für die Höhe des PaCO_2 als mögliche Veränderungen des \dot{V}_{CO_2} . Die Größe von \dot{V}_A wird bestimmt durch das Atemminutenvolumen (\dot{V}_E)

und die Relation Totraumvolumen/Atemzugvolumen (V_D/V_T), wiedergegeben in der Gleichung:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E \times (1 - V_D/V_T)$$

Aus der Gleichung kann gefolgert werden, dass je größer der Quotient V_D/V_T desto größer muss es zu einem Anstieg von \dot{V}_E kommen, um die erforderliche \dot{V}_A für einen normalen P_aCO_2 zu ermöglichen.

13.4 Störungen und Kompensationen im Säure-Basen-Haushalt

- a) Eine vermehrte Produktion von CO_2 als Folge körperlicher Arbeit wird bei ungestörter Lungenfunktion durch einen Anstieg der Ventilation kompensiert und es kommt zu keiner Änderung des arteriellen pH. Störungen der Ventilation infolge respiratorischer Erkrankungen verursachen im Falle einer Hypoventilation eine verminderte CO_2 -Abgabe und damit eine Erhöhung des P_aCO_2 mit gleichzeitiger Abnahme des pH im arteriellen Blut. Es besteht als Folge eines Pufferbasendefizit (negativer Base Exzess) eine **nicht-kompensierte respiratorische Azidose**.
- b) Im Falle einer Hyperventilation mit erniedrigtem P_aCO_2 und konsekutivem Anstieg des arteriellen pH liegt ein Pufferbasenüberschuß (positiver „Base Exzess“) vor. Die Folge ist eine **nicht-kompensierte respiratorische Alkalose**.
- c) Bei länger bestehenden pH-Änderungen durch Ventilationsstörungen kommt es zu einer renalen kompensatorischen Antwort. Bei einer respiratorischen Azidose scheidet die Niere vermehrt Säureäquivalente (vorwiegend NH_4Cl) aus. Daraus resultiert ein positiver „Base Exzess“ mit Normalisierung des arteriellen pH. Es besteht **eine kompensierte respiratorische Azidose**.
- d) Eine respiratorische Alkalose im Blut infolge einer Hyperventilation kompensiert die Niere durch eine vermehrte Basenausscheidung (Bikarbonat). Die verminderte Abgabe von Pufferbasen (negativer „Base Exzess“) bewirkt **eine kompensierte respiratorische Alkalose**.

e) Wenn der Säure-Basen-Haushalt infolge einer erhöhten Bildung von Säuren (erhöhte Laktatbildung bei starken körperlichen Belastungen, erhöhter Anfall von Ketonen wie bei einem entgleisten Diabetes mellitus) belastet wird, kommt es zu einer Reduktion der zur Verfügung stehenden Pufferbasen (negativer „Base Exzess“). Eine **nicht-respiratorische Azidose** ist die Folge. Eine Kompensation ist über eine erhöhte Ventilation (Hyperventilation) via eines vermehrten Atemantriebs möglich, der durch den niedrigen pH-Wert im Blut gesteuert wird. Durch eine ventilatorische Abnahme des PaCO_2 (Hypokapnie) wird die pH-Erniedrigung im Blut kompensiert und normalisiert:
Kompensierte nicht-respiratorische Azidose.

f) Bei Abnahme von Säuren (Erbrechen mit Verlust von Magensaft) steigt der pH-Wert im Blut an und es entwickelt sich eine **nicht-respiratorische Alkalose** infolge eines erhöhten Pufferbasenüberschusses (positiver Base Exzess). Die Ventilation reagiert kompensatorisch mit einer Hypoventilation und einem Anstieg des PaCO_2 (Hyperkapnie). Die Folge ist eine Normalisierung des pH:
Kompensierte nicht-respiratorische Alkalose.

Störungen im Säure-Basen-Haushalt und deren Kompensation lassen sich mit Hilfe des Davenport-Diagrammes darstellen (Abb. 44.a-e.). In diesem Diagramm kann sowohl eine akute nicht kompensierte als auch eine chronische kompensierte Säure-Basen-Störung nachvollzogen werden. Das Diagramm beschreibt die Beziehungen zwischen PaCO_2 , pH und Bikarbonatkonzentration im Plasma. Im Vollblut etwas höher, da durch Hämoglobin die Pufferkapazität größer ist.

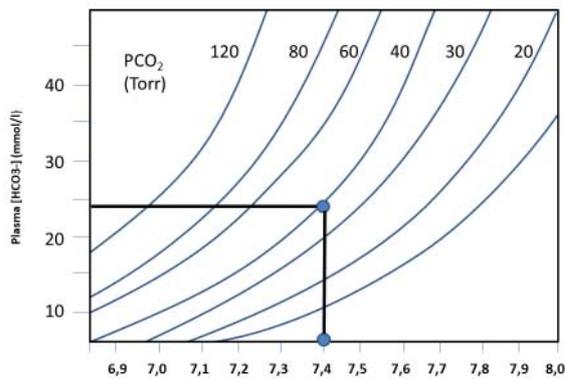


Abb.44a. Davenport Diagramm. Plasma. PCO_2 40 Torr, Plasma-Bikarbonatkonzentration 24 mmol/l, pH 7,4: **Normaler Säure-Basen-Status.**

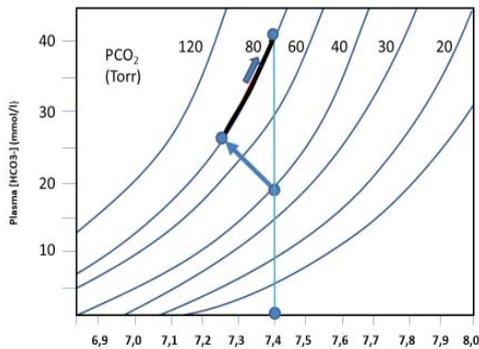


Abb.44b. Davenport Diagramm. Plasma. Anstieg des PCO_2 (Hypoventilation) von 40 Torr auf 80 Torr: **Akute respiratorische Azidose.**
Zeitabhängige nephrogene Retention von Bikarbonat und dadurch Normalisierung des pH: **Kompensierte respiratorische Azidose.**

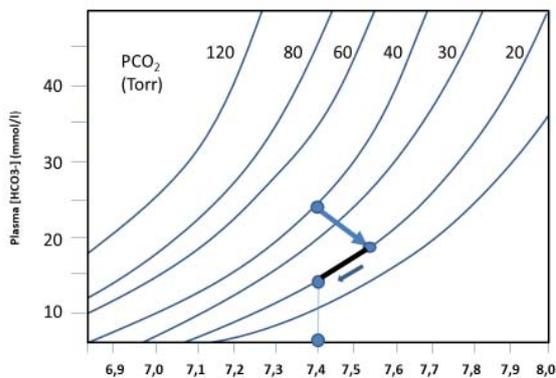


Abb.44c. Davenport Diagramm. Plasma. Abfall des PCO_2 durch Hyperventilation von 40 Torr auf 20 Torr: **Akute respiratorische Alkalose.**
Zeitabhängige nephrogene Ausscheidung von Bikarbonat. Normalisierung des pH: **Kompensierte respiratorische Alkalose.**

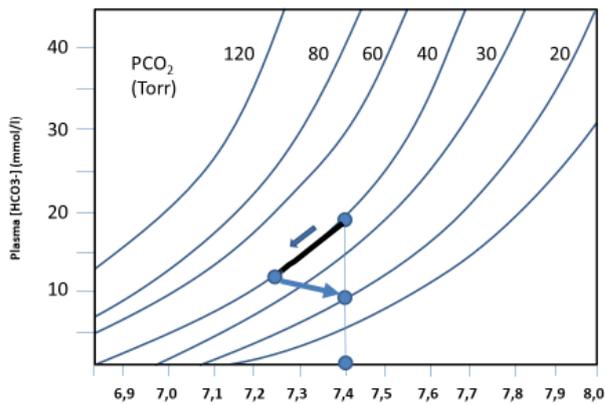


Abb.44d. Davenport Diagramm. Plasma. Aufnahme von fixen Säuren und Abnahme der Bikarbonatkonzentration ohne Änderung des PCO_2 (40 Torr).: **Akute nicht-respiratorische Azidose.** Kompensatorischer Anstieg der Ventilation (Hyperventilation) mit Abfall des PCO_2 auf unter 20 Torr. **Kompensierte nicht-respiratorische Azidose.**

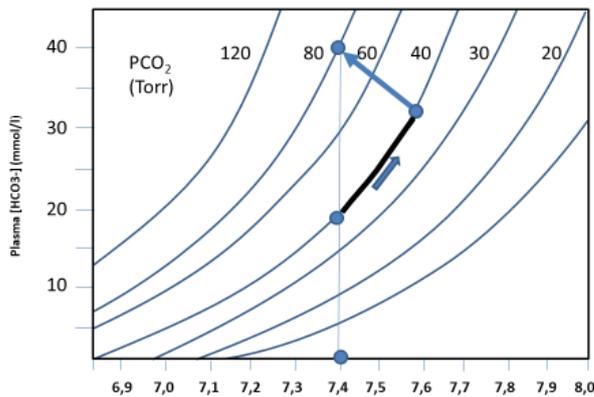


Abb.44e. Davenport Diagramm. Plasma. Exzessive Aufnahme oder Retention von Bikarbonat. Keine Änderung von PCO_2 (40 Torr). Kompensatorischer Anstieg des PCO_2 (Hypoventilation) von 40 Torr auf 80 Torr: **Kompensierte nicht-respiratorische Alkalose.**

Ausgewählte Literatur

Siggaard-Andersen O. Blood acid-base alignment nomogram: scales for pH, pO_2 , base excess of whole blood of different hemoglobin concentrations, plasma bicarbonate, and plasma total CO_2 . Scand J Clin Lab Invest, 1963; 15: 211-217.

Siggaard-Andersen O. The acid-base status of the blood. Scand J Clin Lab Invest, 1963; Suppl 70: 1-134.

14. Ventilation/Perfusion und Gasaustausch

14.1 Bedeutung von Ventilation/Perfusion für den Gasaustausch

Bei nahezu allen Funktionsstörungen des respiratorischen Systems wird der alveoläre PO_2 und PCO_2 durch das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion (\dot{V}/\dot{Q}) bestimmt. Allerdings variiert dieses Verhältnis in der schon normalen Lunge von Areal zu Areal. Diese Inhomogenitäten von \dot{V}/\dot{Q} sind wegen des flachen Verlaufes der O_2 -Bindungskurve ohne beachtenswerte Auswirkung auf die O_2 -Sättigung des Hb.

Inhomogenitäten von \dot{V}/\dot{Q} lassen sich im O_2 - CO_2 -Diagramm eines 3 - Kompartiment Modell anschaulich darstellen. Die Bedeutung dieses Diagrammes liegt darin, dass alle möglichen Heterogenitäten von \dot{V}/\dot{Q} demonstriert werden. Bei einem $\dot{V}/\dot{Q} = 1$ besteht eine vollständige Äquilibration der Gase zwischen den Alveolen und dem pulmonalen Kapillarblut (Idealzustand). Bei einer zunehmenden Abnahme von $\dot{V}/\dot{Q} < 1$ nähern sich die arteriellen Gase dem gemischtvenösen Gasdruck. Dagegen bewirkt eine Zunahme von $\dot{V}/\dot{Q} > 1$ einen Anstieg des PaO_2 und einen Abfall des $PaCO_2$. Im Extremfall bei völliger Unterbrechung der Perfusion gleicht der alveoläre PO_2 dem inspiratorischen PO_2 , da der alveoläre PCO_2 null ist. (Abb. 45.).

Inhomogenitäten von \dot{V}/\dot{Q} sind die häufigste Ursache für Gasaustauschstörungen bei einer fortgeschrittenen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen unterschiedlichster Pathogenese sind Inhomogenitäten von \dot{V}/\dot{Q} die vorrangigste Ursache für eine Hypoxämie. Allerdings ist die Verteilung der Inhomogenitäten von \dot{V}/\dot{Q} meist nur mäßig ausgeprägt. Fibrotische Lungenareale stehen im Wechsel mit normalen Lungenarealen und noch normalen \dot{V}/\dot{Q} . Etwa bis 20% des Herzzeitvolumens durchströmen die Lungenareale mit niedrigem \dot{V}/\dot{Q} bis \dot{V}/\dot{Q} gleich null. Während der größere Anteil des Herzzeitvolumens meist noch normale Lungenareale perfundiert. Die Frage stellt sich, wie die teilweise sehr niedrigen PaO_2 -Werte zu erklären sind. Es müssen zusätzliche Ursachen für die sehr niedrigen PaO_2 -Werte angenommen werden. In Studien liess sich zeigen, dass der oft erniedrigt gemessene gemischtvenöse PO_2 die Inhomogenität in den erkrankten fibrotischen Lungenarealen erhöht und dadurch die Gasäquilibration zusätzlich stärker beeinträchtigt ist.

Ausgewählte Literatur

Wagner PD. Ventilation-perfusion inequality and gas exchange in lung disease. In: Demsey JA, et al. Muscular exercise. Madison University of Wisconsin Press, 1977: 345-356.

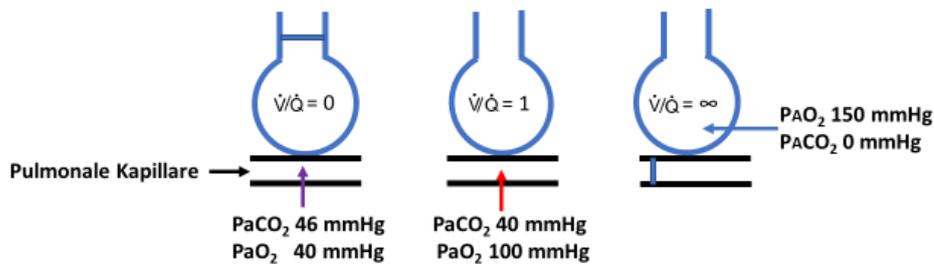


Abb. 45. 3-Kompartiment Modell. Auswirkungen unterschiedlicher Verhältnisse von Ventilation/Perfusion:

$\dot{V}/\dot{Q} = 1.0$. Normale Ventilation/ Perfusion

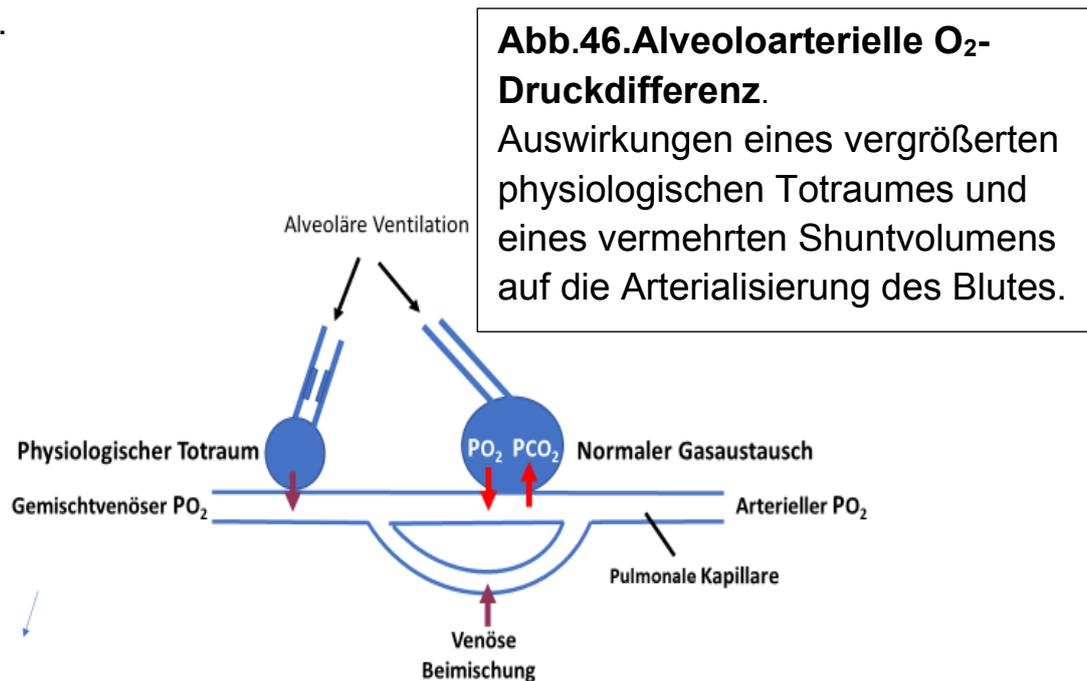
$\dot{V}/\dot{Q} = \infty$. Bei völliger Unterbrechung der Perfusion ist der PAO_2 gleich dem inspiratorischen P_{O_2} .

$\dot{V}/\dot{Q} = 0$. Obstruktion der Atemwege. Der alveoläre P_{O_2} und P_{CO_2} nähern sich dem gemischtvenösen Druck beider Gase.

14.2 Ventilation/Perfusion, Shuntvolumen und physiologischer Totraum

Venöses Blut fließt normalerweise unventiliert vorwiegend aus den Bronchialvenen in das linke Herz. Der Anteil am gesamten Herzzeitvolumen (HZV) ist sehr klein (zirka 2-5% des HZV) und unbedeutend für eine O_2 -Entsättigung des Hb im arteriellen Blut. Lungeneinheiten mit einem minimalen \dot{V}/\dot{Q} und kaum stattfindendem Gasaustausch als Folge einer hochgradig eingeschränkten alveolären Ventilation und einem \dot{V}/\dot{Q} nahezu gleich null haben im endkapillären Blut einen PO_2 und PCO_2 , der fast den gemischtvenösen Werten entspricht. Solche kaum ventilerten Lungeneinheiten können dem anatomischen Totraum

zugerechnet und als physiologischer Totraum angesehen werden (Abb.46.).



Ein rechts-links-Shunt (ohne anatomische Beziehung zu den Alveolen) mindert je nach Größe des Shunt-Volumens die Oxygenierung des Blutes. Physiologische Shunts mit nahezu vollständig eingeschränkter Ventilation entstehen bei schweren obstruktiven Lungenerkrankungen, Pneumonien, Atelektasen oder Lungenödem. Ein erhöhtes Shunt-Volumen tritt auch in Zusammenhang mit kongenitalen Herzvitien, Polycythaemia vera, Lebererkrankungen und arteriovenösen Fisteln im Lungengefäßsystem auf. Je größer die Shuntbeimischung zum arteriellen Blut desto weniger erfolgreich wird die therapeutische Behandlung mit einer Anreicherung von O₂ in der Inspirationsluft. Ein rechts-links Shunt von zirka 50% des HZV geht mit einem solchen beträchtlichen Abfall des PaO₂ einher, der selbst bei einer Beatmung mit nahezu 100% O₂ therapeutisch nicht verbessert werden kann.

Berechnung des rechts-links Shunt-Volumens (\dot{Q}_s) in Relation zum Herzzeitvolumen in Prozent:

$$\frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_T} = \frac{C_{CO_2} - C_{aO_2}}{C_{CO_2} - C_{vO_2}}$$

$\dot{Q}_T = \text{HZV}$, C_{CO_2} = pulmonaler kapillärer O_2 -Gehalt, C_{aO_2} = systemischer arterieller O_2 -Gehalt, C_{vO_2} = gemischtvenöser O_2 -Gehalt.

Berechnung des physiologischen Totraumes nach Bohr:

$$V_{\text{Dphys}} = \frac{P_{\text{aCO}_2} - P_{\text{ECO}_2}}{P_{\text{aCO}_2}} \times V_T$$

(P_{aCO_2} ist gleich P_{ACO_2} , P_{ECO_2} ist gleich dem gemischt expirierten CO_2 -Druck.)

14.3 Ventilation/Perfusion und alveoloarterielle O_2 - Druckdifferenz

Wie besprochen besteht in der gesunden Lunge zwischen dem P_{AO_2} und dem P_{aO_2} eine Druckdifferenz. Diese Druckdifferenz resultiert aus der Inhomogenität von \dot{V} / \dot{Q} als Folge der Einwirkung der Gravitation auf die Ventilation und Perfusion. Ein wesentlich geringerer Anteil der Druckdifferenz ist durch den geringen Diffusionswiderstand der alveolo-kapillären Membran (etwa 1 mm Hg) und durch eine geringe Shuntbeimengung von etwa 2% des HZV bedingt. Die alveoloarterielle O_2 -Druckdifferenz (A_{aDO_2} , A_{aPO_2}) in der normalen Lunge beträgt 9,5 bis 10 mm Hg. Diese Differenz hat keine Bedeutung für die O_2 -Versorgung des Gewebes, da der P_{aO_2} immer noch im flachen Verlauf der O_2 -Bindungskurve des Hb liegt und die O_2 -Sättigung des Hb damit nur unbedeutend erniedrigt ist.

Bei älteren Gesunden kann die A_{aDO_2} auf 20 mmHg ansteigen. Unter körperlicher Belastung nimmt die Druckdifferenz bei Lungen- und Herzgesunden auf 20 mmHg zu. Die Ursache ist eine Zunahme des Mismatching von \dot{V} / \dot{Q} , eine begrenzte Diffusion und ein erniedrigter gemischtvenöser PO_2 .

Bei Lungenerkrankungen weisen Werte der A_{aDO_2} von >35 mmHg auf einen O_2 -Transfer Defizit. Ein erhöhter rechts-links Shunt kann zwar eine Ursache einer erhöhten A_{aDO_2} sein; die vorrangigste Ursache einer Zunahme der A_{aDO_2} ist jedoch wiederum ein Mismatching von Ventilation und Perfusion sowohl bei einer fortgeschrittenen COPD als auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen.

14.4 Inhomogenität von Ventilation/Perfusion und CO₂-Eliminierung

Die Dissoziationskurve für CO₂ ist in den Bereichen des PCO₂ von 30 bis 50 mmHg im Blut leicht kurvilinear. Änderungen des PCO₂ sind daher nahezu proportional mit einer Abgabe des CO₂ verbunden.

Unterventilierte Alveolen haben in Bezug zur Perfusion nur eine geringe Bedeutung für die CO₂ Eliminierung. Die resultierende PaCO₂-Erhöhung kann durch eine Zunahme der Ventilation in anderen Lungeneinheiten kompensiert werden. Daraus ist zu folgern, dass eine Inhomogenität von \dot{V} / \dot{Q} wenig einschränkend für die CO₂-Abgabe ist, wenn die Ventilation noch kompensatorisch erhöht werden kann.

Ausgewählte Literatur

West JB. State of the art: Ventilation-perfusion relationships. Am Rev Respir Dis, 1977; 116: 919-943.

West JB. Ventilation/Blood Flow and Gas Exchange. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, Oxford Blackwell Scientific Publications, 1990.

West JB ,Wagner PD. Ventilation-perfusion relationships. In: Crystal RG, West JB, eds. The Lung: Scientific Foundations. Vol. 2. New York: Raven Press, 1991: 1289-1305.

Wagner PD. Ventilation-perfusion inequality and gas exchange in lung disease. In: Demsey JA, et al. Muscular exercise. Madison University of Wisconsin Press, 1977: S 345-356.

15. O₂-Verbrauch und Energiegewinnung der Zelle

15.1 O₂-Verbrauch

Die Sauerstoffaufnahme entspricht dem Sauerstoffverbrauch aller Körperzellen. Der Sauerstoffverbrauch in den Zellen ist allerdings unterschiedlich. Nach dem Durchfluss des Blutes durch die Kapillaren aus den verschiedenen Organen bestehen im venösen Blut unterschiedliche O₂-Gehalte. In den großen Venen kommt es zu einer Mischung und man spricht daher von einem gemischtvenösen O₂-Gehalt beim Einfluss in die Pulmonalarterie. Die Differenz zwischen dem arteriellen und venösen O₂-Gehalt (AvDO₂) entspricht der Extraktion von O₂ aus allen Gewebezellen. Nach dem Fickschen Prinzip lässt sich die Menge der O₂-Aufnahme ($\dot{V}O_2$) bei Kenntnis des HZV und der Differenz zwischen dem O₂-Gehalt im arteriellen und gemischtvenösen Blut berechnen:

$$\dot{V}O_2 = \text{HZV} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$$

HZV = Herzzeitvolumen

CaO₂ = arterieller O₂-Gehalt (mlO₂/dl)

CvO₂ = gemischtvenöser O₂-Gehalt (ml O₂/dl)

Die Bestimmung des HZV und der AvDO₂ ist nur invasiv mittels einer Herzkatheteruntersuchung möglich. Gebräuchlicher ist daher die nicht-invasive Bestimmung durch die Analyse der Expirationsluft. Dieses Verfahren wird in der Spiroergometrie angewandt.

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}_E (\text{F}_{\text{IO}_2} - \text{F}_{\text{EO}_2})$$

F_{IO₂} = Inspiratorische O₂-Konzentration; F_{EO₂} = Expiratorische O₂-Konzentration.

O₂-Angebot (O₂-Verbrauch)

Die O₂-Konzentration der Zelle hängt von dem O₂-Transport ab. Die angebotene O₂-Menge oder der O₂-Transport ist gleich dem Produkt aus Herzzeitvolumen (HZV) mal O₂-Gehalt des Blutes:

$$\text{O}_2\text{-Antransport} = \text{HZV} \times (1,39 \times \text{Hb} \times \text{SO}_2) + 0,0031 \times \text{PO}_2$$

Geht man davon aus, dass die O₂-Konzentration in den Zellen direkt proportional dem O₂-Antransport und umgekehrt proportional dem O₂-Verbrauch (Differenz zwischen der Sauerstoffmenge in der Arterie und Vene) ist, dann kann der Quotient als ein Maß für die O₂-Konzentration

oder als ein O₂-Akkumulationsfaktor [O₂] in den Gewebezellen angesehen werden:

$$[\text{O}_2] \sim \frac{\text{O}_2\text{-Antransport}}{\text{O}_2\text{-Verbrauch}}$$

Dieser Zusammenhang impliziert, dass bei einem Akkumulationsfaktor < 1 eine mangelnde O₂-Versorgung der Zelle besteht. Wenn jedoch die Mitochondrien nur eine O₂-Sättigung von 1 bis 2 Torr benötigen, dann muss es zu einer beträchtlichen O₂-Konzentrationsminderung in der Zelle kommen, bis ein solch kritischer O₂-Wert unterschritten wird und der Elektronentransport in der Atmungskette zum Erliegen kommt. Eine solche Situation trifft zu, wenn es zu einem akuten Abfall des O₂-Antransportes infolge einer akuten Abnahme des Hb kommt. In diesem Falle stehen keine ausreichenden Kompensationsmechanismen zur Verfügung. Der alleinige kompensatorische Anstieg der Herzfrequenz mit Zunahme des HZV kann den erforderlichen O₂-Antransport wegen der verringerten O₂-Träger (Hb) nicht decken. Ein Beispiel dafür ist die CO-Vergiftung oder eine Anämie mit einer Abnahme der Hb-Menge. Der arterielle PO₂ kann dabei völlig normal sein. Gerade diese Beispiele beschreiben überzeugend, dass nicht der PO₂ in der Arterie oder Kapillare der begrenzende Faktor für den aeroben Zellmetabolismus ist sondern allein die angebotene O₂-Menge an die Zelle.

15.2 Aerobe Energiegewinnung

Der Sauerstoffverbrauch findet in den Mitochondrien der Zellen statt, die nahe der Zellwand liegen und mit 1 bis 2 Torr O₂ gesättigt sind. Für die Endreaktion mit O₂ in der Atmungskette benötigen die Zellen aller Organe eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr, da intrazelluläre O₂-Speicher nicht zur Verfügung stehen. Der Sauerstoff ist nur für die Reaktion der Cytochrom c Oxidase am Ende der Atmungskette notwendig und dient somit als Oxidationsmittel. Die O₂-Moleküle sind nicht an der direkten Energiegewinnung für die Zelle beteiligt. Die eigentliche Energiequelle für den Zellstoffwechsel ist Adenosintriphosphat (ATP), das beim Abbau in Adenosindiphosphat (ADP) Energie für die notwendigen Zellfunktionen freisetzt.

Das wichtigste Substrat für die Energiegewinnung sind neben Fettsäuren und einigen Aminosäuren die Kohlehydrate. Der Metabolismus von

Glukose, die Glykolyse, findet im Zytoplasma der Zelle statt. Die Energiegewinnung erfolgt in mehreren Zwischenschritten mit der Bildung von Pyruvat (Brenztraubensäure). Pyruvat nimmt in der Glykolyse eine Weichenstellung ein und ermöglicht die vollständige Oxidation zu CO_2 und die Übertragung der bei den Abbauschritten generierten Elektronen auf O_2 in der Atmungskette. Die Voraussetzung dafür ist der Transport von Pyruvat in die Mitochondrien. Dort wird Pyruvat enzymatisch decarboxyliert. Es entstehen CO_2 und Wasserstoffmoleküle (oxidative Dekarboxylierung). Der daraus resultierende Metabolit Acetyl-CoA wird in den Zitronensäurezyklus eingeschleust. Dabei kommt es zur Bildung von NAD/H^+ (Nicotinamidadeninnukleotid/ H^+), das den Zitronensäurezyklus mit der Atmungskette verbindet. Die Atmungskette ist das letzte Glied in der Zellatmung, bei der O_2 als Oxidationsmittel erforderlich ist. Durch die Atmungskette findet die Synthese von ATP statt. ATP ermöglicht die Umwandlung chemischer Prozesse in mechanische Arbeit. Die Muskelkontraktion als Folge der Wechselwirkung von Aktin und Myosin oder die Aufrechterhaltung des Ionentransportes durch die Zellmembran ist ohne die Energiebereitstellung durch ATP nicht möglich. Die in der Muskelzelle vorhandene ATP-Menge reicht nur für 3 oder 4 Muskelkontraktionen. ATP muss daher kontinuierlich resynthetisiert werden. Die Freisetzung der Energie entsteht bei der Hydrolyse (Wasseranlagerung) von ATP und der Abspaltung von ADP.

Die Atmungskette

Die Atmungskette ist an der Innenwand der Mitochondrien lokalisiert. Die Atmungskette ist eine Redoxkette, die aus 4 Komplexen besteht. Die ablaufenden Redoxreaktionen sind Reaktionen, bei denen ein Redoxpartner Elektronen auf einen anderen Partner überträgt. Der Elektronenspender wird dadurch oxidiert und der Elektronenempfänger reduziert. Über die Redoxäquivalente der Atmungskette werden die Elektronen schrittweise auf den molekularen Sauerstoff am Ende der Kette übertragen. Die O_2 -Moleküle werden reduziert und dadurch reaktionsfähig für die Bindung mit H^+ -Ionen zur Bildung von H_2O . Das Ende der Atmungskette ist der einzige Ort, an dem O_2 als Oxidationsmittel benötigt wird. Die im Stoffwechsel generierten Elektronen entstammen dem Abbau von Kohlehydraten, Fettsäuren, Aminosäuren und dem Zitronensäurezyklus. Die Elektronen werden an NAD/H^+ abgegeben. NAD/H^+ agiert damit als Elektronenempfänger für die Atmungskette. NAD/H^+ gibt 2 H^+ -Ionen und

2 Elektronen ab, wodurch NAD^+ entsteht. Die Elektronen werden an die Atmungskette weitergegeben. An der Atmungskette sind die Redox-äquivalente Ubichinon, Cytochrom b und c und als letztes Redox-äquivalent Cytochrom c Oxidase beteiligt. Cytochrome sind Proteine, die eine Häm-Gruppe enthalten. Die Häm-Gruppe besitzt Eisen-Ionen, die zwischen dreiwertigem (Fe^{3+}) und zweiwertigem Eisen (Fe^{2+}) wechseln und dadurch Elektronen aufnehmen und wieder abgeben können. Die Cytochrom c Oxidase überträgt die Elektronen auf den molekularen Sauerstoff, der mit H^+ -Ionen reagiert: $\text{H}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 = \text{H}_2\text{O}$ (Abb.47.). Dieser Elektronen-Carrier entwickelte sich vor 1,5 Mill. Jahren und wird bis heute unverändert in allen Organismen (Eukarioten) mit mitochondrialer Atmungskette gefunden.

Bilanz des aeroben Abbaus von Glukose und Bildung von ATP:



Die Synthese von ATP

ADP + anorganisches Phosphat (Pi) \rightarrow ATP

Die nur geringe Menge von ATP erfordert eine kontinuierliche Resynthese. Durch die Oxidierung von NAD/H^+ mit Abgabe von 2 Elektronen wird Energie frei, die zum Einpumpen von H^+ -Ionen in den Innenraum der Mitochondrien gebraucht wird. Dort kommt es zu einer Akkumulation von H^+ -Ionen mit einem pH von $\sim 7,0$. Die H^+ -Ionen binden sich mit der ATP-Synthase zu einem großen Enzymkomplex, der in der inneren Mitochondrienmembran ATP aus ADP und einem Phosphatrest (Pi) katalysiert. Die wichtigste Phosphatquelle entstammt der enzymatischen Abspaltung von anorganischem Phosphat aus Kreatininphosphat. Kreatininphosphat ist drei- bis viermal mehr als ATP in der Zelle vorhanden. Durch die Kreatininphosphat-Anhäufung ist die Energieversorgung z.B. der Muskelzellen gesichert und damit auch bei körperlichen Belastungen die erforderliche Resynthese für den drastischen Anstieges des ATP-Bedarfes garantiert.

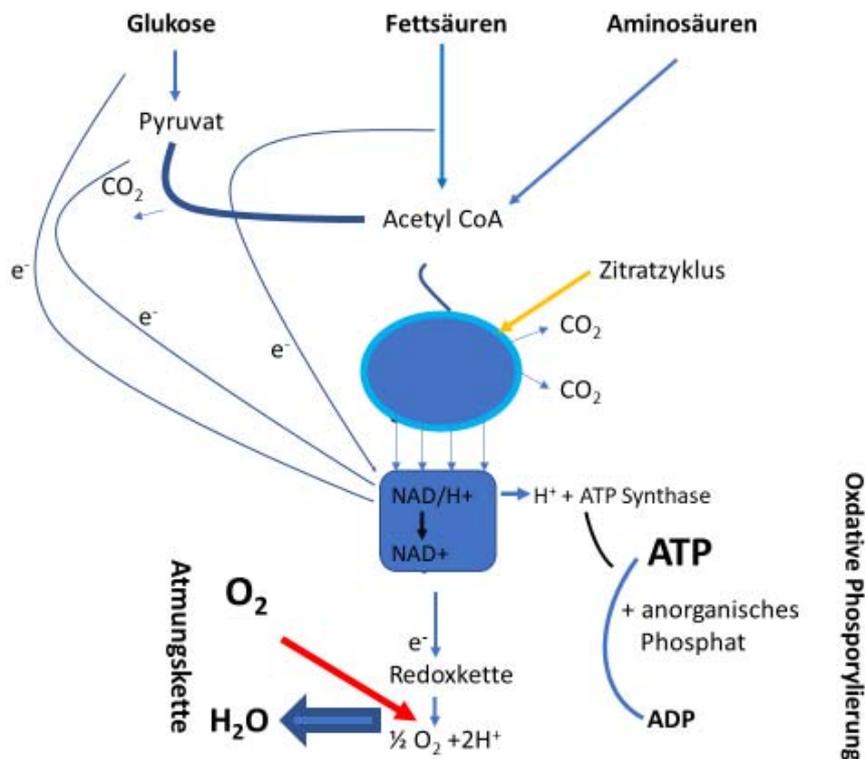


Abb. 47 Die Atmungskette gleicht einer Redoxkette, über die Elektronen an die Redoxäquivalente weitergegeben werden und molekularer Sauerstoff am Ende der Atmungskette als terminaler Elektronenakzeptor reduziert wird. Parallel verläuft der Prozess der Energiegewinnung aus ATP und die Synthese von ATP.

15.3 Anaerobe Energiegewinnung

Eine anaerobe Energiebereitstellung für den Zellstoffwechsel tritt dann auf, wenn ein O₂-Abfall in der Zelle so beträchtlich ist, dass die Energie für den Zellstoffwechsel nicht mehr vollständig aerob bereit gestellt werden kann. Die anaerobe Energiegewinnung ist nur für eine kurze Zeit möglich. Zellen tolerieren einen O₂-Mangel unterschiedlich. Die Skelettmuskulatur erholt sich etwa 30 Minuten nach einer Ischämie. Hirnzellen sind jedoch nach 4-6 Minuten ohne O₂ irreversibel geschädigt.

Der anaerobe Stoffwechsel erfolgt nicht in den Mitochondrien sondern im Zytoplasma. Die Energieträger sind Glukose und Glykogen. Die anaerobe ATP-Gewinnung ist begrenzt, da die Ausgangssubstrate im Zytoplasma der Zelle nur gering vorhanden sind. Der anaerobe Prozess der ATP-Bildung ist daher nur für kurzdauernde körperliche Höchst-

leistungen und kurzdauernde Ischämien als Energiequelle von Bedeutung.

Die anaerobe Atmung erfordert andere terminale Elektronenakzeptoren als O_2 . Durch den Metabolismus von Glukose entstehen zuerst 2 Moleküle Pyruvat. Die 2 Moleküle Pyruvat werden dann zu 2 Molekülen Laktat reduziert. Es entstehen in dem Metabolismus 4 Moleküle ATP. 2 Moleküle ATP werden für den Abbau von Glukose verbraucht. 2 weitere Moleküle ATP stehen für den energienotwendigen Stoffwechselmetabolismus zur Verfügung. Insgesamt entstehen somit 4 ATP Moleküle. Das energiereiche ATP wird schon während der Glukolyse gebildet. Wird Glykogen als Speicherform der Glukose metabolisiert, kann noch 1 Molekül ATP zusätzlich gewonnen werden.

Nettobilanz:

1 Molekül Glukose + 1 Molekül Glykogen + 3Pi \rightarrow **3 Moleküle ATP**

Unter anaeroben Bedingungen wird Pyruvat von der Laktatdehydrogenase unter zusätzlich ablaufender Oxidation von $NADH/H^+ \rightarrow NAD^+$ zu Laktat-Anionen reduziert. Laktatdehydrogenase fungiert dabei als Katalysator und der $NADH/H^+/NAD^+$ Vorgang als Koenzym. Laktat als Anion fungiert als Akzeptor für Elektronen. Die Bildung von Laktat-Anionen stellt das Ende der anaeroben Energiegewinnung dar (Abb.48.). Die anaerobe Reduktion von Pyruvat zu Laktat findet in allen Zellen statt.

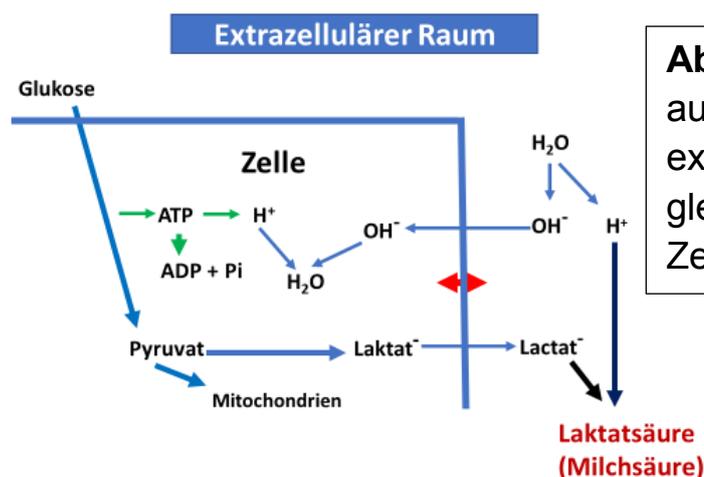


Abb. 48. Transport von Laktat aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum und gleichzeitige Pufferung der Zellazidose.

Die Folge der anaeroben Glykolyse ist eine zelluläre Azidose, da die Produktion von Laktat mit der Generierung von H^+ Protonen einhergeht.

Die H^+ Protonen fallen jedoch nicht bei der direkten Bildung von Laktat an, sondern bei der Hydrolyse des anaerob synthetisierten ATP. Die resultierende Summenformel lautet dann



Der für den Aufbau von ATP aus ADP notwendige anorganische Phosphatrest (Pi) entstammt dem reichhaltig in der Zelle vorhandenen Kreatininphosphat.

Die intrazelluläre Laktat-Anionen Akkumulation verursacht einen Gradienten zwischen dem intrazellulären und extrazellulären Raum. Über einen aktiven Transportmechanismus kann Laktat als Anion die Zelle verlassen (Abb.48.). Im Gegenzug treten OH^- - Anionen aus dissoziiertem extrazellulärem Wasser in die Zelle über und bilden mit den freien H^+ -Ionen in der Zelle Wasser. Die extrazellulären H^+ -Ionen aus der Dissoziation von extrazellulärem Wasser binden sich mit den Laktat-Anionen zu Laktatsäure (Milchsäure). Der Austausch mit Laktat-Anionen schützt somit die Zelle vor einer zunehmenden Azidose. Milchsäure ist für den Stoffwechsel nicht verwertbar und wird in der Leber erneut zu Pyruvat oxidiert und dem Zitronensäurezyklus angeboten.

Die Laktatproduktion beginnt schon bei 50 bis 70% der maximal möglichen Sauerstoffaufnahme bei körperlichen Belastungen. Die vermehrt anfallenden Laktat-Anionen können jedoch gepuffert werden, ohne dass es zu einer merklichen Änderung des pH-Wertes im Blut kommt. Bei einem Überangebot von Laktat-Anionen und inkompletter Pufferung kommt es zu einer Laktatazidose. Die Milchsäure dissoziiert H^+ -Protonen, die sich mit Bikarbonat zu H_2CO_3 binden. Die Bindung zerfällt in CO_2 und H_2O (**CO_2 -Transport im Blut**). Der erhöhte Anfall von CO_2 stimuliert das Atemzentrum zu einer Ventilationszunahme mit vermehrter CO_2 -Eliminierung in der Expiration. Die Schwelle, bei der es zu dem Anstieg der Ventilation als Folge der Laktatazidose kommt, wird als anaerobe Schwelle bezeichnet.

Eine inadäquate Pufferung von vermehrt anfallenden intrazellulären H^+ -Protonen infolge eines nicht ausreichenden Laktat-Anionen Austausches zwischen dem intrazellulären und extrazellulären Raum würde eine zunehmende Zellazidose bewirken. Die Folge wäre eine Enzymhemmung mit Abbruch des glukolytischen Stoffwechsels. Nur ein Belastungsabbruch verhindert dann eine Zellschädigung. Im anderen

Falle würde es zu einem Ausfall der Ionen-Pumpen als Antwort auf die nicht kompensierbare Zellazidose kommen. Die Zellwände wären für einen Flüssigkeitseinstrom mit konsekutiver Zellblähung permeabel. Lysozyme, die bei einem niedrigen pH aktiv werden, würden die Zellen zerstören.

Anmerkung: Die alleinige anaerobe Energiebereitstellung ist wegen fehlender Substrate (Glukose) nur für kurze Zeit möglich. Der anaerobe Stoffwechsel entsteht bei einem akuten O₂-Mangel der Zelle (akute Ischämie) oder einer nicht mehr ausreichenden Sauerstoffversorgung bei zunehmender Muskelzellaktivität.

16. Hypoxämie-Toleranz in großen Höhen und bei Lungenerkrankungen

16.1 Subtypen der Hypoxämie

Mehrere Subtypen der Hypoxämie können einen O₂-Mangel der Zellen verursachen:

- Anämische Hypoxämie (Blutung mit vermindertem Hb: Reduzierter O₂-Gehalt im Blut),
- Ischämische Hypoxämie (Oligämie, Vasokonstriktion, arterielle Obstruktion),
- Stagnierende Hypoxämie (intravaskuläre Stase),
- Hypoxische Hypoxämie (kardiorespiratorische Funktionsstörungen: Abfall des P_{aO₂} → verminderte Hb-Oxygenierung: Hypoxämie).

Anmerkung: Der Begriff **Hypoxie** bezeichnet die Mangelversorgung der Gewebezellen mit Sauerstoff. Einen Sauerstoffmangel im arteriellen Blut nennt man dagegen **Hypoxämie**. Trotz dieser Unterscheidung werden die beiden Begriffe häufig auch synonym verwendet. Das vollständige Fehlen von Sauerstoff wird als **Anoxie** bezeichnet.

Anoxie infolge eines Herzstillstandes ist nur kurzzeitig tolerabel. Eine neurale Aktivität ist noch für 6 bis 8 Sekunden möglich, dann sind die ATP Reserven verbraucht. Dieser Ablauf korreliert mit der Tatsache, dass es nach dem Herzstillstand einige Sekunden bis zum Auftreten von Bewußtlosigkeit dauert. Etwa 3 Minuten nach dem Herzstillstand kommt es zu Hirnzelluntergängen und nach etwa 10 Minuten sind die meisten Hirnzellen zerstört. Die Großhirnzellen sind für einen O₂-Mangel die empfindlichsten Zellen.

16.2 O₂-Adaptation an große Höhen

Bei einer chronischen Hypoxämie kommt es zeitabhängig zu umfassenden Kompensationsmechanismen. Durch eine verbesserte Konvektion kann der O₂-Transport an das Gewebe sowie durch biochemische Adaptationsmechanismen ein O₂-Mangel der Zellen kompensiert werden. Selbst niedrigste PO₂-Werte im Blut werden dadurch noch tolerierbar. Wie sollte man sonst verstehen, dass es dem Menschen möglich ist, in großen Höhen zu leben. Durch die Sammlung physiologischer Daten in großen Höhen (Himalaya-Massiv) konnte die Toleranz von Hypoxämien aufgrund von Kompensationsmechanismen

bestätigt werden.

CH. Pizzio, ein erfahrener Bergsteiger, war 1981 Mitglied der American Mt. Everest Expedition, geleitet von JB West. Er bestieg den Gipfel des Mt. Everest (Höhe 8848 m) ohne Sauerstoffsubstitution nach vorausgegangener Höhenadaptation. Der P_B betrug auf dem Gipfel 253 Torr. Nach Erreichen des Gipfels sammelte er in einem Kanister Expirationsluft. Bei der Auswertung der Expirationsluft konnte eine respiratorische Alkalose mit einem pH von 7,7 bestimmt werden. Der alveoläre PCO_2 war aufgrund einer extremen Hyperventilation auf einen Wert von 7,5 Torr reduziert. Als Folge der Alkalose war die O_2 -Affinität von Hb erhöht und damit die O_2 -Sättigung des Hb verbessert. Die maximale O_2 -Aufnahme betrug nur 1l/min. Das entspricht einem langsamen ebenerdigen Gang. Der alveoläre PO_2 wurde mit 35 Torr und der arterielle PO_2 mit einem Wert von 28 Torr berechnet (Tab.3.). Die Differenz zwischen dem alveolären und arterielle PO_2 ist wahrscheinlich durch eine verminderte Diffusion durch die alveolokapilläre Membran kombiniert mit einer verkürzten Transitzeit für die O_2 -Äquilibration der Erythrozyten verursacht. Trotz des niedrigen arteriellen PO_2 war der Wissenschaftler in der Lage, auf dem Gipfel leichte körperliche Aufgaben durchzuführen.

Höhe m	Barometerdruck Torr	Inspirationsluft		Alveolarluft		Arterielle Daten	
		PO_2 (Torr)	PCO_2 (Torr)	PO_2 (Torr)	PCO_2 (Torr)	PO_2 (Torr)	pH
8848 (Gipfel)	253	43	7,5	35	28	7,5	7,7
Meereshöhe 760		149	40	100	95	40	7.40

Tab.3. Der pulmonale Gasaustausch auf dem Mt. Everest und in Höhe des Meeresspiegels zum Vergleich (tabellarische Zusammenstellung der Daten nach JB West.

Auf einer jüngeren Expedition der British Medical Research Expedition (1992) waren die teilnehmenden Wissenschaftler nach Erreichen des Mt. Makalu-Gipfels im Himalaya (Höhe 8 462 m) in der Lage, noch mentale Aufgaben uneingeschränkt durchzuführen. Es bestand nach 17 Tagen des Aufstieges eine HbO_2 -Sättigung von 43%, eine angenommene Alkalose von pH 7,55, ein geschätzter PaO_2 von 23 Torr. Daraus wurde ein PO_2 der Hirnzellen von <10 Torr berechnet. Das entspricht etwa dem Wert in der pränatalen Phase des Menschen.

Die Ergebnisse der Höhen-Expeditionen implizieren, dass Eukarioten wie der Mensch in der Lage sind, zeitabhängig Mechanismen abzurufen, die ein Leben unter niedrigsten Sauerstoffbedingungen gewährleisten. Die Aktivierung wirksamster Adaptationsmechanismen ermöglichen eine hochgradige Toleranz gegenüber einem O₂-Mangel.

Ausgewählte Literatur

West JB, Hackett PH, Maret KH, Milledge JS, Peters RM, Pizzo CJ, Winslow RM. Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. J Appl Physiol, 1983; 55: 678-687.

West JB, Schoene RB, Milledge JS. High Altitude Medicine and Physiology. 4th ed. Haldane Arnold, London, 200

Houston CS, Sutton JR, Cymerman A, Reeves JT. Operation Everest II: man at extreme altitude. J Appl Physiol 1987; 63: 877-882.

Peacock AJ, Jones PL. Gas exchange at extreme altitude: results from the British 40th Anniversary Everest Expedition, 1997; Eur Respir J, 1997; 10: 1439-1444.

16.3 Kompensationsmechanismen bei respiratorischen Erkrankungen

Effektivste physiologische und biochemische Kompensationsmechanismen entwickeln sich bei chronischen kardiorespiratorische Erkrankungen und ermöglichen eine verbesserte Konvektion und eine ausreichende O₂-Versorgung der Gewebezellen. Biochemische

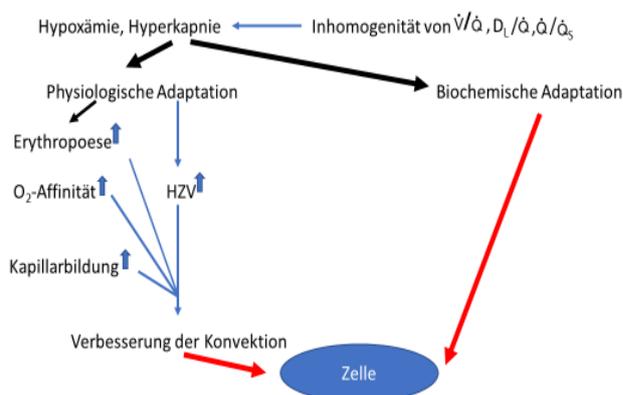


Abb.49. Physiologische und biochemische Kompensationsmechanismen bei chronischen Gasaustauschstörungen.

Adaptationen unterhalten noch den Zellstoffwechsel, wenn die physiologischen Kompensationsmechanismen den O₂-Mangel der Zelle nicht mehr garantieren.

16.4 Physiologische Kompensationsmechanismen

Die physiologischen Kompensationsmechanismen sind mit einer Zunahme der Kapazität der konvektiven Prozesse assoziiert. Es wird eine lokale Feedback Kontrolle vermutet. Ortsständige Kontrollsysteme der Zellen ermöglichen vermutlich, dass der O₂-Transport proportional der O₂-Nachfrage der Zelle entspricht. Eine erhöhte O₂-Extraktion der Zelle aus den Kapillaren könnte der Auslöser sein (SM Cain. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hyoxia. J Appl Physiol, 1977; 42: 228-234). Ein entscheidender Kompensationsvorgang mit Erhöhung des O₂-Gehaltes im arteriellen Blut ist der Anstieg der Erythrozyten infolge einer erhöhten Erythropoetin-Produktion in den Nieren (Erythropoese mit sekundärer Polyglobulie) und die Zunahme des Herzzeitvolumens (HZV). Zudem entwickelt sich eine erhöhte Gefäßdichte mit vermehrter Bildung von Kapillaren. Beim Durchfluß des O₂ durch die Gefäße kommt es zu einem longitudinalen und radialen O₂-Druckabfall. Ein dichteres Kapillarbett verkürzt die Versorgungsstrecke (Diffusionsstrecke) für O₂. Die Gefahr einer peripheren anoxischen „Ecke“ wird vermindert. Die Zunahme der Kapillarisation mit Verringerung der Diffusionsstrecke geht außerdem mit einer Abnahme des Durchmessers von Muskelmasse einher. Eine Abnahme der Muskelmasse vermindert zusätzlich die Diffusionsstrecke für O₂. Eine solche Adaptation wird bei Patienten mit fortgeschrittener COPD und kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet. Die Abnahme der Muskelmasse ist auf eine Atrophie zurückzuführen. Eine Anpassung der Muskulatur an die veränderte O₂-Versorgung kann möglicherweise auch in der Dichteänderung der Mitochondrien gesehen werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenen kardiovaskulären Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass die Dichte der Mitochondrien in den Muskelzellen im Vergleich zu untersuchten Normalpersonen reduziert war. Eine Umverteilung der Muskelfasertypen wird als ein weiterer Kompensationsmechanismus angenommen. Im Falle einer CO₂-Retention ist eine Verschiebung der O₂-Bindungskurve des Hb zu erwarten. Die Verschiebung der O₂-Bindungskurve nach rechts bedeutet eine verminderte Abgabe der O₂-Affinität des Hb und die Abgabe von O₂ in die Zellen wird dadurch erleichtert.

16.5 Biochemische Kompensationsmechanismen

Biochemische Anpassungen des Zellmetabolismus bei Patienten mit COPD und Gasaustauschstörung wurden mehrfach beschrieben. Es liegen Untersuchungsergebnisse vor, die eine Abnahme der Aktivität einzelner Enzyme im Zitronensäurezyklus zeigen. Wie Arbeiten von Rainafarje aus dem Jahre 1962 nachgewiesen haben nimmt nicht nur die Myoglobinkonzentration der Muskelfasern von permanenten Höhenbewohnern sondern auch die oxidative Kapazität zu. Solche Entwicklungen in großen Höhen weisen eindeutig auf die Generierung potentester Adaptationsmechanismen für den Lebenserhalt der Zellen. Die nachgewiesene Zunahme der Myoglobinkonzentration mit einer Vermehrung des intra-zellulären Sauerstoffspeichers in den Muskelzellen kann allerdings nicht der alleinige Anpassungsmechanismus sein. 1998 hat die Arbeitsgruppe um Agusti aufschlussreiche Ergebnisse zur Anpassung der Atmungskette an eine hypoxische Hypoxie veröffentlicht. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Cytochrom Oxidase Aktivität bei Patienten mit hypoxämischer COPD. Die Autoren wiesen eine erhöhte Aktivität der Cytochrom c Oxidase nach und fanden gleichzeitig auch eine erhöhte Genexpression dieses Cytochroms. Bekanntlich ist die Cytochrom c Oxidase mit ihren Häm-Subeinheiten aa_3 als letztes Glied in der Atmungskette der Überträger der Elektronen auf den molekularen Sauerstoff und katalysiert die Reduktion von O_2 zu H_2O . Eine erhöhte Aktivität bedeutet einen erhöhten Substratumsatz. Der schnelle Umsatz von O_2 könnte eine Zunahme des PO_2 -Gradienten zwischen der Kapillare und den Mitochondrien begünstigen und dadurch die Diffusion und die O_2 -Extraktion erleichtern.

Bei einem O_2 -Mangel erfolgt des Weiteren ein Energiegewinn durch den oxidativen Abbau von Glukose über Pyruvat zu Laktat. Das ist durch eine Zunahme von glykolytischen Enzymen möglich. Außerdem kommt es zu einer Vermehrung der Glukose-Transporter durch die Zellmembran. Als ein regulierendes Enzym muß vorrangig die Generierung der Nukleotid AMP(Adenosinmonophosphat)-aktivierten Proteinkinase (AMPK) genannt werden. Die Kinase verhindert anabolische Stoffwechselvorgänge, die ATP- konsumierend sind. Der entscheidende Schlüssel zum Erhalt der Existenz der Zelle liegt in der differenzierten Zuteilung der noch erbringbaren Energie an wesentliche und unwesentliche ATP-verbrauchende Prozesse. Na^+/K^+ - Pumpen und der Ca-Ionenumsatz sind die Säulen der Zellhomöostase und dafür auch die

wichtigsten Energiefresser. Sie haben die absolute Priorität in der Energiezuteilung. Das führt zu einer Hierarchie der Energiezuwendung. Als Antwort auf einen O₂-Zellmangel wird zuerst die Synthese nicht notwendiger Proteine eingestellt. Die bevorzugte Zuteilung von Energien an die zellerhaltenden Prozesse wird auch als „oxygen conformance“ = O₂-angepasst bezeichnet. Der Vorgang verlangt präzise regulatorische Abläufe.

Die Frage ist, wie werden diese Adaptationsvorgänge abgerufen und reguliert? Längst bekannt sind die Steuerfunktionen von O₂-Chemozeptoren im Glomus caroticum für die ventilatorische Anpassung. Diese O₂-Sensoren sind allerdings nicht die alleinigen Sauerstofffühler im Organismus der Eukarioten. Die hypoxiebedingten Kompensationsmassnahmen für den Erhalt des Zellstoffwechsels werden durch verschiedene Sensoren induziert, die die Exprimierung von Proteinen im Adaptationsprozeß promoten:

- O₂-Sensoren im Gefäßendothel: Genexpression endothelialer Wachstumsfaktoren zur Steigerung der Angiogenese,
- O₂-Sensoren in der Niere und Leber: Genexpression von Erythropoetin,
- zellspezifische O₂-Sensoren: Genexpression metabolischer Enzyme und Substrattransporter.

Eukarioten haben im Laufe der Evolution die Fähigkeit erworben, in kernhaltigen Zellen einen Sauerstoffmangel zu erfühlen. In den letzten Jahren konnte erkannt werden, dass alle nukleushaltigen Zellen O₂-Sensoren besitzen, die auf einen Abfall von O₂ reagieren. Akut in wenigen Minuten durch die Aktivierung präexistierender Proteine und chronisch innerhalb von Stunden und wenigen Tagen durch die Erhöhung der Gentranskription von Proteinen wie z.B. die Zunahme von Enzymen der Glukolyse.

Die molekulare Basis für die Adaptationsmechanismen als Antwort auf einen Sauerstoffmangel der Zelle beruht auf der Aktivität eines bestimmten Transkriptionsfaktors, der zu der Familie der „hypoxia-inducible factors“ (HIF-1 α) gehört. HIF-1 α ist ein Protein, das unter Normoxiebedingungen inaktiv ist. Die Inaktivierung dieses Proteins erfolgt enzymatisch durch eine Prolyl-Hydroxylase . Eine Hypoxie blockiert

dieses Enzym und ermöglicht dadurch die Akkumulation von HIF-1 α . Der eigentlich O₂-Sensor zur Erfassung niedriger intrazellulärer Sauerstoffwerte ist somit Prolyl-Hydroxylase. Aktiviertes HIF-1 α wandert in den Zellkern, bindet sich mit HIF-2 β (auch ARNT) als Heterodimer an spezifische DNS Sequenzen in der Promotorzone, den „HIF Response Element“ (HRE). Der Komplex assoziiert sich mit dem CoAktivator p300 und stimuliert die Transkription von Proteinen, die die Adaptation an den Sauerstoffmangel der Zellen ermöglichen. Dabei ist von Nutzen, dass jede Zelle ihre eigenen O₂-Sensoren besitzt und in eigener Regie den Überlebensvorgang regulieren kann.

Untersuchungsergebnisse implizieren zudem, dass Glukokortikoide an der „up-regulation“ molekularer Adaptationsmechanismen der Zellen beteiligt sind. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse scheint steuernd an diesem Prozeß teilzunehmen. Es ist bekannt, dass der Kortisolspiegel als Folge einer erhöhten Ausschüttung von adrenokortikotropem Hormon in großen Höhen vermehrt ist. Auch ist bekannt, dass die prophylaktische Gabe von Steroiden den Ausbruch einer Höhenkrankheit geradezu dramatisch erniedrigen kann. Es scheint somit ein Cross-Talk zwischen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und den hypoxiebedingten Signalen zu bestehen. Es ist nachgewiesen, dass HIF-1 α in diesem Zusammenhang der Hauptansprechpartner ist. Der Glukokortikoid-Rezeptor (GR)-Komplex und HIF-1 α sind im Nukleus eng beieinander lokalisiert. Es wird vermutet, dass zwischen einer bestimmten HIF-1 α -Domäne und dem GR-Komplex eine Interaktion besteht und dadurch die Bindung von HIF-1 α mit den Coaktivatoren P 300 erleichtert oder stärkergradig aktiviert wird. Die intime Kommunikation dieser beiden Transkriptionsfaktoren ermöglicht dadurch eine noch effektivere Stimulation molekularer Antworten auf einen zellulären Sauerstoffmangel.

Ausgewählte Literatur

Reynafarje B. Myoglobin content and enzymatic activity of human muscle and altitude adaption. J Appl Physiol, 1962; 17: 301-315.

SM Cain. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. J Appl Physiol, 1977; 42: 228-234.

J Sauleda, F Garcia-Palmer et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 157: 1413-1417.

RJ Connett RJ, CR Honig CR, et al. Defining Hypoxia: a systemic view of $\dot{V}O_2$, glycolysis, energetics, and intracellular PO_2 . *J Appl Physiol*, 1990. 68: 833-842.

Balaban RS, Regulation of oxydative phosphorylation in the mammalian cell. *Am J Physiol*, 1990; 258: C337-C389.

16.6 Zeitabhängigkeit von Kompensationsmechanismen

Die Entwicklung der Kompensationsmechanismen kann in drei zeitlichen Abläufen erfolgen:

- Systemische Antworten:
Vermittelt via O_2 -sensitive chemosensorische Systeme
in Sekunden bis Minuten.
- Zellantworten:
Differenzierte Energiezuweisung
in Minuten bis Stunden.
- Molekulare Antworten: HIF-1 α vermittelte Genexpression
in Stunden bis Tagen.

Es gibt wenig Zweifel darüber, dass Eukarioten sich aus der Evolution ein unwahrscheinliches Arsenal von Überlebensstrategien erhalten haben. Man kann folgern, dass diese „schlummerden“ Strategien ebenso alt sind wie die Cytochrom c Oxidase der Atmungskette.

Ausgewählte Literatur

C Michiels. Physiological and Pathophysiological Responses to Hypoxia. *Am J Pathol*, 2004; 164: 1875-1882.

17. Die pulmonale Insuffizienz

17.1 Akute und chronische Gasaustauschstörung

Der erforderliche Gasaustausch wird durch die Interaktion von vier verschiedenen Systemen sowohl für die Ruhe als auch für die körperliche Belastung gewährleistet: Das zentrale Nervensystem, die Atempumpe (die respiratorischen Muskeln, die Thoraxwand), das periphere Nervensystem und die alveolokapilläre Gasaustauschfläche.

Die respiratorische Insuffizienz lässt sich als eine Folge des gestörten Zusammenwirkens der vier Systeme in 2 Kategorien unterteilen:

Hypoxämie – $PaO_2 < 55 \text{ mmHg}$.

Akutes Eintreten in Minuten oder wenigen Stunden.

Chronisches Eintreten innerhalb einiger Tage oder über längere Zeiträume.

Hyperkapnie – $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$.

Akutes Eintreten in Minuten oder wenigen Stunden.

Chronisches Eintreten innerhalb weniger Tage oder über einen längeren Zeitraum.

17.2 Pulmonale Insuffizienz und kardiovaskuläres System

Die Hypoxämie per se und in Kombination mit einer Hyperkapnie sowie eine resultierende Azidose bewirken einen Pulmonalarterienhochdruck, der eine Rechtsherzbelastung verursacht. Die kompensatorisch erhöhte Erythropoese (sekundäre Polyglobulie) geht mit einer erhöhten Blutviskosität einher, die in Zusammenhang mit einer Hypervolämie eine energetische Belastung für das Herz bedeutet. Eine drohende Linksherzinsuffizienz ist die Folge. Abb.50. demonstriert schematisch die pathophysiologischen Folgen einer respiratorischen Insuffizienz mit einer Gasaustauschstörung für das kardiovaskuläre System.

Eine pulmonale Insuffizienz als eine Folge einer akuten Lungenerkrankung entwickelt sich meist in Zusammenhang mit einer akuten Bronchiolitis bei Kindern, infolge einer Pneumonie bei älteren Patienten und pulmonalen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen. Es kommt in solchen Fällen zu einer Erhöhung des physiologischen Totraumes und einer venösen Beimischung. Wenn der Gasaustausch beeinträchtigt ist, tritt dieser meist sehr schnell auf und ist lebens-

bedrohlich, da keine ausreichenden Kompensationsmechanismen in der Kürze der Zeit zur Verfügung stehen

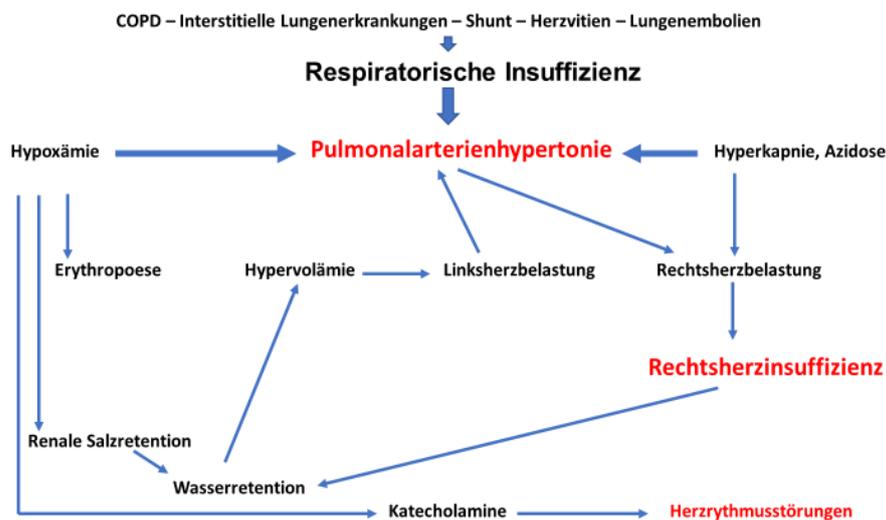


Abb.50. Gasaustauschstörungen bei respiratorischen Erkrankungen. Eine Hypoxämie und Hyperkapnie sowie eine Azidose verursachen eine pulmonale Hypertonie und konsekutive Rechtsherzbelastung. Der linke Ventrikel wird durch den kompensatorischen Anstieg der Erythropoese (Zunahme der Blutviskosität) und einer Hypervolämie und einer renalen Salzretention belastet. Eine Linksherzinsuffizienz ist die Folge. Die Hypoxämie kann zudem eine Katecholaminausschüttung mit dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen (HRST) bewirken.

Chronischen Lungenerkrankungen wie COPD gehen in fortgeschrittenen Stadien mit einer zunehmenden eingeschränkten Ventilation einher. Gleichzeitig kommt es zu einer verminderten Effektivität der Ventilation als Folge einer zunehmenden Inhomogenität von Ventilation/Perfusion. Eine neben der Hypoxämie bestehende Hyperkapnie bewirkt einen Sensibilitätsverlust für PCO_2 der zentralen respiratorischen Zentren. Der niedrige PO_2 wird der entscheidende Ventilationsantrieb. Eine unkontrollierte O_2 -Beatmung reduziert den Antrieb.

Ausgewählte Literatur

Lanken PN. Pathophysiology of respiratory failure. In: Grippi MA. Pulmonary Pathophysiology, Lippincott-Raven Publishers, 1995: S 267-280.

Respiratory Failure. Sykes MK, Nicol MW, Campbell EJM. Oxford Blackwell Scientific Publication, 1969: S. 56-74.

18. Die Kontrolle der Atmung

Sympathische und parasympathische autonome Kontrollmechanismen regulieren den Tonus der Atemwegsmuskulatur (Abb.51.). Die Kontrolle erfolgt über freigesetzte Neurotransmitter. Alle Neurotransmitter agieren

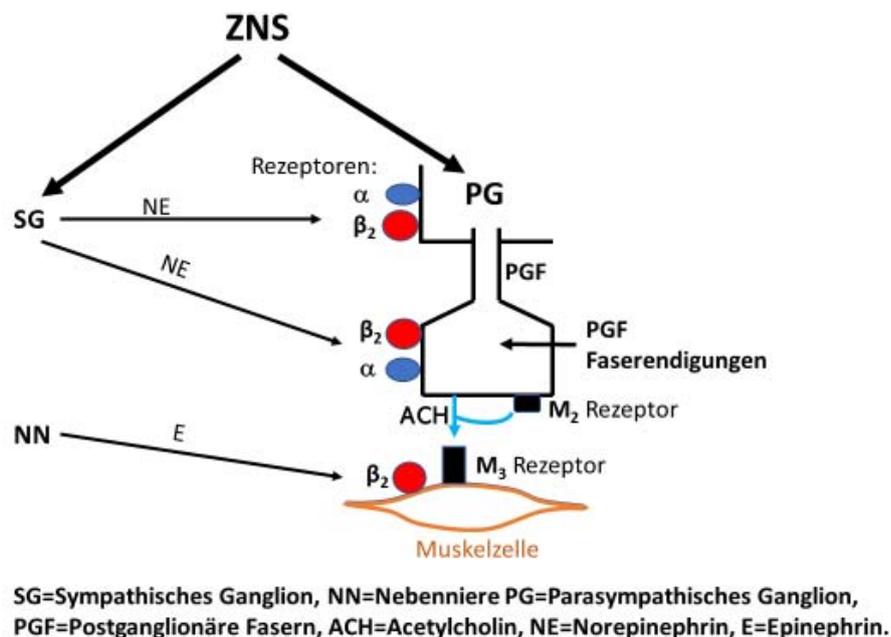


Abb.51. Adrenerge und cholinerge Kontrollsysteme kontrollieren den Tonus der Atemmuskulatur. Beide Systeme werden von autonomen Zentren des zentralen Nervensystem (ZNS) gesteuert. Zwischen beiden autonomen Systemen besteht eine komplexe Interaktion.

über Rezeptoren. Das von den sympathischen Ganglien ausgehende adrenerge System generiert als wichtigsten Neurotransmitter Norepinephrin (NE). Acetylcholin (ACH) ist der vorrangigste Neurotransmitter des cholinergen Systems. Beide autonome Systeme funktionieren nicht eigenständig sondern unterliegen der Steuerung durch autonome Zentren im Cortex cerebri. Zwischen den Systemen besteht eine komplexe Interaktion. Änderungen des einen Systems wirken sich ändernd auf das andere System aus.

Die postganglionäre Nervenfasern der parasympathischen Ganglien ziehen direkt zu den Muskelzellen und Bronchialschleimhautdrüsen. Die sympathischen Ganglien besitzen keine direkte Faserverbindung mit den Effektorzellen. Ihre Neurotransmitter zirkulieren zu den Rezeptoren an

der Oberfläche der Effektorzellen. Das adrenerge System wirkt bronchodilatatorisch und das cholinerge System bronchokonstriktorisch. Neben dem adrenergen und cholinergen Kontrollsystemen existieren Nicht-Adrenerge-Nicht-Cholinerge Fasern des autonomen Nervensystems, die Neuropeptide als Kotransmitter freisetzen. Diese Kotransmitter haben ebenfalls einen regulierenden Einfluß auf den Muskeltonus, auf die Schleimproduktion der submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut und auf die bronchiale Blutversorgung.

18.1 Cholinerge Kontrolle

Cholinerge Nervenfasern gelangen via N. vagus zu den parasympathischen Ganglien in den Atemwegswänden. Die cholinerge Innervation ist am dichtesten in den großen Atemwegen und nimmt alveolar-

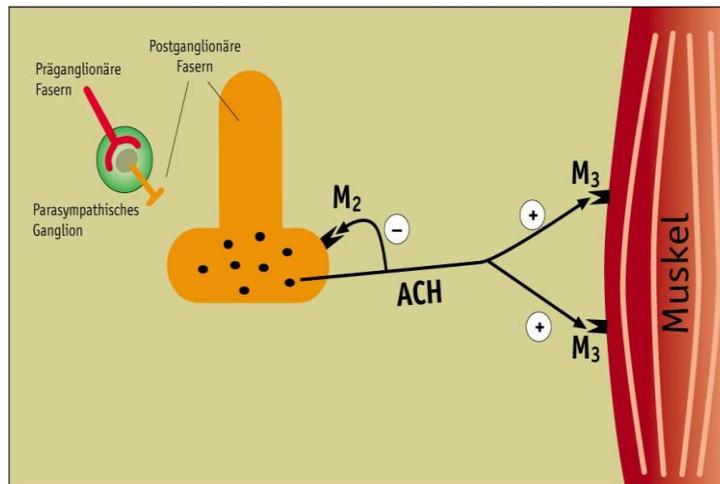


Abb. 52. Die Endigungen der postganglionären Fasern des parasympathischen Ganglions sezernieren Acetylcholin (ACH) und aktivieren die muskarine M_3 -Rezeptoren der glatten Muskulatur zur Kontraktion. Über die M_2 -Rezeptoren besteht ein „feed back“ zur Regulierung bzw. Verhinderung eines übermäßigen Acetylcholinzustromes auf die M_3 -Rezeptoren (s. Text).

wärts ab. Die bronchokonstriktorische Wirkung ist daher am stärksten in den großen Atemwegen. Der Grund ist eine unterschiedliche Rezeptorverteilung zugunsten der großen Atemwege. Im Falle einer Bronchokonstriktion besonders der kleinen Atemwege sind daher β_2 -Agonisten wirksamer als Anticholinergika. β_2 -Rezeptoren (**adrenerge Kontrolle**) sind sowohl in den großen wie in den kleinen Atemwegen lokalisiert. Von den parasympathischen Ganglien ziehen kurzstreckige postganglionäre Fasern in Richtung der Muskulatur und der submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut. Erregte cholinerge Fasern bewirken die Freisetzung von ACH und eine Stimulation von muskarine Rezeptoren auf der Oberfläche der Muskelzellen und Schleimdrüsen. Es konnten

bislang 5 Subtypen von muskarine Rezeptoren nachgewiesen werden. M_1 -, M_2 -, M_3 - und M_4 -Rezeptoren sind in der menschlichen Lunge identifiziert worden. Der Zustrom von ACH auf die M_3 -Rezeptoren wird durch M_2 -Rezeptoren auf der Oberfläche der Endigungen der postganglionären Nervenfasern reguliert (Abb.52.). Eine unkontrollierte Bronchokonstriktion wird dadurch verhindert. Es wird angenommen, dass bei Asthmatikern eine Dysfunktion der M_2 -Rezeptoren besteht und ACH ungehemmt die M_3 -Rezeptoren zu konsekutiver Bronchokonstriktion anregt. Die Ursache des M_2 -Defektes bei Asthmatikern ist nicht aufgeklärt. Die Aktivierung der β_2 -Rezeptoren auf der Oberfläche der postganglionären Endfasern durch Epinephrin hemmt die Freisetzung von ACH. Eine pharmakologische Blockade der β_2 -Rezeptoren durch β -Blocker mindert den bronchodilatatorischen Effekt von β_2 -Agonisten bei Asthmatikern. Bei gleichzeitiger Dysfunktion der M_2 -Rezeptoren ist dann ein unkontrollierter Zustrom von ACH auf die M_3 -Rezeptoren und eine Bronchokonstriktion die Folge. Experimentelle Untersuchungsergebnisse haben zeigen können, dass Influenza-Viren die M_2 -Rezeptoren durch virale Neuramidase ebenfalls blockieren. Dadurch liesse sich erklären, dass eine unspezifische bronchiale Hyperreaktivität (erhöhte bronchokonstriktorische Reaktion auf inhalede Irritantien) durch virale Infektionen verursacht werden kann. In Studien konnte zudem gezeigt werden, dass eine Dysfunktion der M_2 -Rezeptoren wahrscheinlich auch durch „major basic protein (MBP)“ und O_2 -Radikale aus aktivierten eosinophilen Granulozyten von Asthmatikern verursacht werden kann. COPD ist mit einer irreversiblen Obstruktion assoziiert. Die Obstruktion ist mit hoher Wahrscheinlichkeit durch einen erhöhten Vagus-Tonus zusätzlich verursacht. Der bronchodilatatorische Therapieeffekt der Anticholinergika unterstützt diese Annahme.

18.2 Adrenerge Kontrolle

Sympathische bronchodilatatorisch wirkende Nervenfasern sind in der menschlichen Lunge nicht nachgewiesen worden. Dennoch unterliegt der Tonus der Bronchialmuskulatur einer adrenergen Kontrolle. Vieles spricht dafür, dass zirkulierende Katecholamine die Regulierung des bronchomotorischen Tonus übernehmen. Freigesetztes Norepinephrin (NE) aus sympathischen Nervenfasern stimulieren α - und β_2 -Rezeptoren auf den Endigungen der postganglionären cholinergen Fasern und wirken hemmend bzw. regulierend auf die ACH-Freisetzung der

cholinergen Nervenfasern. Dagegen wirkt Epinephrin direkt an den β_2 -Rezeptoren auf der Oberfläche der Atemwegsmuskulatur. Nur Epinephrin hat von allen Katecholaminen aus dem Nebennierenmark als Bronchodilatator eine physiologische Bedeutung. Epinephrin ist bei Asthmatikern nicht im Blut erhöht. Selbst eine schwere Bronchokonstriktion ist kein Stimulus für eine Konzentrationserhöhung von Epinephrin. β_2 -Rezeptoren werden beim Menschen auf allen Atemwegen von der Trachea bis zu den Bronchioli terminales gefunden. NE hat keine Bedeutung für die Stimulation der β_2 -Rezeptoren auf den Atemwegen. Die bronchodilatatorische Wirkung stimulierter β_2 -Rezeptoren ist wahrscheinlich nur auf Epinephrin zurückzuführen. Die große Bedeutung von β_2 -Agonisten in der Therapie des Asthma bronchiale ist dadurch erklärt.

18.3 Nicht-Adrenerge-Nicht-Cholinerge System (NANC)

Das NANC System kontrolliert sowohl bronchodilatatorisch als auch bronchokonstriktorisch den Tonus der Atemwege. Im Vordergrund steht jedoch die relaxierende Wirkung. Neurone des N. Vagus setzen Neuropeptide frei, die als Kotransmitter einzustufen sind. Studienergebnisse haben zeigen können, dass Nitritoxid (NO) ebenfalls eine Kontrollfunktion hat. Die Kotransmitter regulieren nicht nur den bronchomotorischen Tonus, sondern regulieren auch die Schleimproduktion der submukösen Drüsen der Bronchialschleimhaut und die bronchiale Blutversorgung. Darüber hinaus beeinflussen sie auch Entzündungsabläufe und Immunreaktionen bei Erkrankungen der Atemwege. Neurone des NANC Systems generieren im N. vagus die Peptide „substance P“ mit bronchokonstriktorischer Wirkung und „vasoactive intestinal peptide (VIP)“ mit bronchodilatatorischem Effekt. Ein Defizit von VIP konnte bei Asthma bronchiale nachgewiesen werden. Die Folge ist eine Dominanz der ACH Wirkung mit Bronchokonstriktion.

Es kann jedoch angenommen werden, dass Neurotransmitter des NANC Systems die vorrangigste relaxierende Bedeutung für die Atemwege haben. NO als anorganische Verbindung entstammt der Aminosäure L-Arginin und wird durch eine NO-Synthase synthetisiert, die vermehrt in den cholinergen autonomen Fasern nachweisbar ist. NO hemmt nicht die Freisetzung von Acetylcholin aus den Endigungen der postganglionären Fasern. NO diffundiert in die Atemwegsmuskeln und stimuliert die Guanyl-Zyklase mit der Synthese von zyklischem Guanyl 3', 5' Mono-

phosphat und dadurch die Aktivierung der Mechanismen der Muskelrelaxation. NO ist damit ein potenter bronchodilatatorisch wirkender Ko-Transmitter. In erkrankten Atemwegen können allerdings superoxide Anionen wie O_2 -Radikale NO inaktivieren und den bronchokonstriktorisches Einfluss von Acetylcholin auf die Atemwege potenzieren.

18.4 Zentrale Kontrolle der Atmung

Die zentrale Kontrolle der Atmung erfolgt durch die Koordination von atemmechanischen und blutchemischen Informationen aus der Peripherie. Besondere spezialisierte Gewebezellen (Sensoren) in gut durchbluteten Organen wie dem Gehirn erkennen den jeweiligen mechanischen Lungenzustand sowie den Blutgasspiegel einschliesslich Säure-Basen-Haushalt (P_{aO_2} , P_{aCO_2} , pH). Die Informationen werden im Atemzentrum in der Formatio reticularis der Medulla oblongata integriert und daraus resultierende Signale an Motorneurone übermittelt, die die Atmung steuern. Die Folge ist eine den Stoffwechselefordernissen angepasste Ventilation für einen adäquaten PO_2 und normalen PCO_2 im arteriellen Blut.

18.5 Bedeutung der CO_2 -Chemorezeptoren

Die Steuerung der Atmung erfolgt durch die Aktivität der Chemorezeptoren in der Medulla oblongata. Die Sensoren sind getrennt lokalisiert von den Neuronen, die die Rhythmisierung der Atmung regulieren. Die Chemorezeptoren reagieren auf Änderungen des PCO_2 und pH in der extrazellulären Flüssigkeit des intrazerebralen interstitiellen Raumes. Die Antwort einer PCO_2 -Erhöhung auf die Ventilation ist wirkungsvoller als die alleinige Erhöhung der H^+ -Ionen. Eine Erklärung dafür ist die schnelle Diffusion von CO_2 durch die Blut-Hirn-Schranke. Ein weiterer Vorteil ist die CO_2 -induzierte Vasodilatation der Hirngefäße, die die Penetration von CO_2 durch die Blut-Hirn-Schranke zusätzlich erhöht. Die Penetration von H^+ - und Bikarbonat $^-$ -Ionen durch die Blut-Hirn-Schranke ist wesentlich langsamer. Eine Hyperkapnie erhöht die H^+ -Ionen in der extrazellulären Umgebung der Chemorezeptoren, die die Azidose in der Umgebung erkennen und Signale an Neurone senden, die als Antwort einen kompensatorischen Anstieg der Ventilation mit dem Ziel einer Normalisierung des P_{aCO_2} induzieren. Die schnelle respiratorische Antwort wird durch einen zusätzlichen Prozess unterstützt. Die zerebrale interstitielle Flüssigkeit ist proteinarm im Vergleich zum Blut. Die

Pufferkapazität ist daher bedeutend niedriger als im Blut. Der PCO_2 bedingte Abfall des pH im extrazellulären Umgebungsbereich der Chemorezeptoren wird dadurch verstärkt und der kompensatorische Anstieg der Ventilation effektiver. Der Bikarbonat-Puffer würde für die Penetration durch die Hirn-Blut-Schranke 28 bis 48 Stunden benötigen, um die extrazelluläre Azidose zu mildern.

Eine Hyperkapnie im Blut bewirkt damit via Stimulation der Chemorezeptoren in der Medulla oblongata einen kompensatorischen Anstieg der Ventilation zur Normalisierung des pathologisch erhöhten PaCO_2 . Eine respiratorische Azidose im Blut stimuliert zusätzlich Rezeptoren im Glomus aorticum und Glomus caroticum. Die Wirkung auf die Ventilation ist allerdings im Vergleich zu den stimulierten Chemorezeptoren in der Medulla oblongata weniger effektiv. Die experimentelle Denervierung des Glomus caroticum reduziert die Atemantwort auf ein erhöhtes PaCO_2 um weniger als 20%.

Eine Hypokapnie wird ebenfalls von den Chemorezeptoren erkannt und bewirkt als Gegenregulation einen Anstieg des PaCO_2 . Die neurale Antwort wird vermindert und es kommt zu einer Abnahme des Atemminutenvolumens. Eine verminderte Sensitivität der zentralen Chemorezeptoren mit einer Reduktion des Atemminutenvolumens kann durch Medikamente (Narkotika) verursacht sein und auch bei einem höheren Lebensalter auftreten. Eine Abnahme der Sensitivität wird auch durch eine chronische Erhöhung des PaCO_2 bei einer schweren COPD verursacht. Auch die Einatmung CO_2 angereicherter Luft kann die Sensitivität der zentralen Rezeptoren mindern und eine Abnahme des Atemantriebes bewirken.

18.6 Bedeutung der chemosensible O_2 -Rezeptoren

Im Gegensatz zu der CO_2 Regulierung der Atmung durch die Sensoren im Hirnstamm erfolgt die O_2 -Regulierung in spezialisierten Zellen des Glomus caroticum, einem Paraganglion, das direkt nach der Aufzweigung der Arteria carotis communis in der Arteria carotis interna lokalisiert ist (Abb.53.). Die wichtigsten Zelltypen sind die Glomus-Zellen (Typ I), die die Chemosensitivität besitzen. Sie sind in Gruppen angeordnet, die von Typ II-Zellen umgeben sind. Die Typ II-Zellen ähneln den Glia-Zellen des ZNS; ihre physiologische Bedeutung ist nicht bekannt. Die Typ I-Zellen enthalten Vesikel, die nahe den Dendriten des Carotis-Sinus-Nerv liegen, die aus dem N. glossopharyngicus ab-

zweigen. Die Vesikel enthalten verschiedene Neurotransmitter wie Dopamin, ATP, Acetylcholin, Serotonin, Neuropeptide und Katecholamine. Nach einer Aktivierung durch einen niedrigen P_{aO_2} werden diese Neurotransmitter aus den Vesikeln in den Spalt zwischen den Typ I-Zellen und den Dendriten freigesetzt und treffen auf die Dendriten des Carotis-Sinus-Nerv, in denen sie Signale erzeugen, die an das Atemzentrum via N. glossopharyngicus fortgeleitet werden. Das Glomus caroticum ist von einem dichten Kapillarnetz durchzogen. Dadurch ist ein großer Blutdurchfluss möglich. Es fließt durch dieses Kapillarnetzwerk etwa 1,4 bis 2,0 l/min Blut berechnet auf 100 g Gewebe. Allein durch diese Tatsache erklärt sich die große Bedeutung für die Regulierung des P_{O_2} im Blut. Der Mechanismus der Aktivierung der Vesikel durch einen niedrigen P_{aO_2} ist bis heute unklar. Bei einem Abfall des P_{aO_2} unter 60 mmHg setzen die Typ I-Zellen aus den Vesikeln die Neurotransmitter frei. Die Freisetzung insbesondere von Dopamin wird durch eine zusätzliche respiratorische Azidose verstärkt und die Erregung des Carotis-Sinus-Nerves als Antwort auf einen P_{aO_2} -Abfall zusätzlich erhöht. Das Glomus caroticum antwortet auf einen P_{aO_2} -Abfall innerhalb Bruchteile von Sekunden.

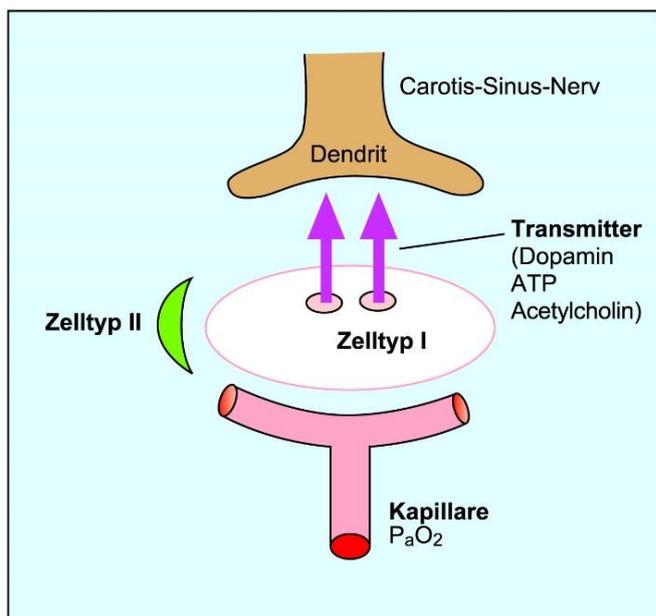


Abb.53. Schematischer Aufbau des Glomus caroticum. Die Typ I-Zellen werden durch einen erniedrigten P_{aO_2} aktiviert und setzen Transmitter frei, die die Dendriten des Carotis-Sinus-Nerv erregen. Die ausgelösten Impulse werden an das Atemzentrum fortgeleitet, das mit einer Zunahme des Atemminutenvolumen antwortet.

Vergleichbar mit der Bedeutung des Glomus caroticum ist das im Aortenbogen lokalisierte Glomus aorticum. Änderungen des P_{aO_2} werden durch Impulse aus diesen Glomus-Zellen über afferente Nervenfasern des N.vagus ebenfalls an das Atemzentrum vermittelt.

18.7 Zentrale Kontrolle durch mechanische Lungensignale

Die atemregulatorischen Kontrollzentren des ZNS werden zusätzlich durch Signale moduliert, die aus dem Lungengewebe stammen. Die sensorischen Rezeptoren liegen in verschiedenen Lungenstrukturen. Die von ihnen ausgehenden Impulse werden via afferente Fasern des N. vagus fortgeleitet und münden im Nucleus tractus solitarii in der Medulla oblongata. Von physiologischer Bedeutung sind die Dehnungsrezeptoren (Mechanorezeptoren) mit langsamer und schneller Adaptation an die Lungendehnung sowie die C -Fasern.

Dehnungsrezeptoren mit langsamer Adaptation:

Die afferenten sensorischen Fasern der Rezeptoren mit langsamer Adaptation enden in der glatten Muskulatur der Atemwege. Die Axone dieser afferenten Nervenfasern sind von einer Myelinscheide (Schwann-Scheide) umhüllt, um die Signalleitung gegen umgebende Einflüsse zu schützen und die Nervenleitungsgeschwindigkeit zu erhöhen. Durch die Lungendehnung in der Inspiration werden die Dehnungsrezeptoren stimuliert, ihre Impulse an die inspiratorischen Neurone im Atemzentrum geleitet und die Inspiration zu Gunsten der Expiration beendet. Die wesentliche physiologische Bedeutung dieser Mechanorezeptoren zeigt sich in dem Hering-Breuer-Reflex, der die Dauer der Inspiration limitiert. Beim Menschen werden die Dehnungsrezeptoren allerdings erst bei einem Atemzugsvolumen von 1l bis 1,5l stimuliert. Der Hering-Breuer-Reflex ist daher eher ein Schutz vor einer Überdehnung der Lungen als ein atemregulierender Reflex. Eine Denervierung der Lungen als Folge einer Lungentransplantation hat wenig Auswirkungen auf die Atmungskontrolle.

Dehnungsrezeptoren mit schneller Adaptation:

Die Dehnungsrezeptoren mit schneller Adaptation werden auch als „irritant receptors“ bezeichnet. Die sensorischen Rezeptoren und Endigungen der vagalen afferenten Fasern liegen zwischen den Epithelzellen der Bronchialschleimhaut. Die Axone sind ebenfalls myelinisiert. Die Rezeptorantwort nimmt sehr schnell nach Erreichen einer konstanten Lungenausdehnung im Gegensatz zu den Rezeptoren mit langsamer Adaptation wieder ab; daher auch die Bezeichnung Dehnungsrezeptoren mit schneller Adaptation. Ihre physiologische Bedeutung als Dehnungsrezeptoren ist eher gering. Von größerer

Bedeutung ist ihre Eigenschaft als „irritant receptors“. Schädigende Noxen wie Staub und Gase stimulieren die Rezeptoren und induzieren eine Bronchokonstriktion und Tachypnoe, die sich klinisch in einer oberflächlichen und frequenten Atmung äußert. Die Stimulation dieser Rezeptoren hat auch eine Bedeutung für den Hustenmechanismus und für die Induktion einer Tachykardie. Sie sind wahrscheinlich auch von Bedeutung in der Pathogenese des Asthma bronchiale und einer „reactive airway disease“ (Auftreten einer schwerergradigen Bronchokonstriktion nach Inhalationen hoher Konzentrationen von schädigenden Noxen).

C-Fasern:

Eine dritte Art von Dehnungsrezeptoren stellen die C-Fasern dar. Diese Fasern sind nicht myelinisiert und leiten daher mit einer langsameren Geschwindigkeit die Impulse via afferente vagale Fasern. Die C-Fasern enden im Lungenparenchym in der Wand der Alveolen, in der Mukosa der Atemwege und den Blutgefäßen. Sie werden durch eine Volumenzunahme der Lungen stimuliert. Die stimulierten Rezeptoren bewirken eine flache, frequente Atmung. Die Erregung der Rezeptoren der C-Fasern in der Mukosa der Atemwege bewirken zudem eine Bronchokonstriktion und eine erhöhte Schleimproduktion. Außerdem kann durch eine Stimulation der Hustenreflex ausgelöst werden. Die Rezeptoren der C-Fasern sind hochsensibel auf Mediatoren wie Histamin, Bradykinin und Prostaglandine.

Anmerkung:

Infolge Störungen im zentralen Nervensystem besonders in der Medulla oblongata kommt es zu einer Änderung im Ventilationsmuster mit kleinem Atemzugvolumen und erhöhter Atemfrequenz. In einem solchen Fall nimmt bei unverändertem anatomischen Totraum die Relation V_D/V_T zu, da V_T abnimmt. Die alveoläre Ventilation nimmt als weitere Folge ab und obgleich die CO_2 -Abgabe konstant bleibt, steigt der P_{aCO_2} infolge der Minderung der alveolären Ventilation an ($P_{aCO_2} = \dot{V}CO_2/\dot{V}_A$).

19. Physiologie des Schlafes

19.1 Schlafmuster

Die Kontrolle der Atmung während des Schlafes erfolgt wahrscheinlich durch Zentren in der Medulla oblongata. In diesem Zentrum werden Informationen aus den höheren kortikalen Zentren, von den Mechanorezeptoren der Brustwand und der Lungen sowie von den zentralen und peripheren Rezeptoren koordiniert. Das Zusammenwirken dieser Informationen sichert die normalen Blutgase.

Der nächtliche Schlaf kann in zwei unterschiedliche Schlafperioden unterteilt werden:

„Non Rapid Eye Movement (NREM)“ und

„Rapid Eye Movement (REM)“

Der normale Schlaf beginnt mit einer NREM Phase, der Einschlafphase mit einer Dauer von etwa 90 Minuten. Diese Phase wird von einer etwa 10 Minuten anhaltenden Phase vegetativer Aktivierung (erhöhter Sympathikotonus) mit vermehrten Augenbewegungen (REM) gefolgt. NREM- und REM-Phasen wechseln in der Nacht ab. Der NREM-Schlaf dominiert zeitlich das erste Drittel des Schlafes. Die REM-Phasen werden von Wechsel zu Wechsel immer länger. Der Anteil des REM-Schlafes am Gesamtschlaf nimmt vom Kleinkindalter mit zunehmendem Lebensalter ab. Im REM-Schlaf kommt es besonders in den Morgenstunden zu Träumen.

In jeder Schlafphase werden im EEG (Elektroenzephalogramm) charakteristische Potentialmuster nachgewiesen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht bekannt.

19.2 Ventilation während des Schlafes

Ventilatorische Funktionen ändern sich während des Schlafes. Besonders beeinflusst ist dadurch die alveoläre Ventilation. Die alveoläre Ventilation nimmt als Folge einer Reduktion des Atemzugvolumens ab. Der Atemwiderstand ist in den oberen Atemwegen erhöht und als ein zusätzlicher Faktor bei Erkrankungen des respiratorischen Systems für die Abnahme der Ventilation in Betracht zu ziehen. Die Muskulatur des

Pharynx/Larynx Bereiches wird hypoton bis atonisch im REM-Schlaf. Während des REM-Schlafes wird die Atemmuskulatur ebenfalls hypoton bis sogar atonisch und es kommt zu einer Abnahme der funktionellen Residualkapazität (FRC bzw. TGV) und zu einer Zunahme der Inhomogenität von Ventilation/Perfusion.

Bei Patienten mit respiratorischen Erkrankungen (COPD, zystischer Fibrose, interstitielle Lungenerkrankungen) haben diese ventilatorischen Änderungen beträchtliche Auswirkungen auf den Gasaustausch und den Säure-Basen-Haushalt in der NREM- und besonders in der REM-Phase. Hypoxämische Perioden treten besonders in der REM-Phase auf. Viele Patienten mit COPD haben in der Wachphase keine Gasautauschstörung. Während des Schlafes kann es jedoch zu einer Abnahme der Hb Sättigung mit O_2 kommen, wenn der PO_2 in der Wachphase schon im Übergang von dem flachen in den steilen Verlauf der O_2 -Bindungskurve des Hb liegt. Patienten mit Erkrankungen des respiratorischen System sind daher besonders im Schlaf durch Gasaustauschstörungen gefährdet.

19.3 Hämodynamische Änderungen während des Schlafes

In der NREM-Phase nimmt der Blutdruck ab. In der REM-Phase oszilliert der Blutdruck und kann sogar zeitweilig höher liegen als in der Wachphase. Während der systemische Gefäßwiderstand abnimmt, steigt der pulmonale Gefäßwiderstand an. Die Herzfrequenz nimmt etwa 5 bis 10% im NREM-Schlaf ab. Dagegen kommt es zu einer beträchtlichen Fluktuation in der REM-Phase. Dem entspricht ein paralleles Verhalten des Herzzeitvolumens mit einer Abnahme in der NREM- und Fluktuation in der REM-Phase.

Diese hämodynamischen Änderungen im Schlaf sind für Gesunde unbedeutend. Sie sind jedoch folgenreich für Patienten mit einem krankheitsbedingten niedrigen Herzzeitvolumen.

20. Schlaf-Apnoe-Syndrom

20.1 Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS)

Das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom ist definiert als rezidivierend auftretende Atemstillstände während des Schlafes infolge eines Verschlusses der oberen Luftwege im Larynx.

Während eines normalen Schlafes kommt es infolge des atemflußbedingten inspiratorischen Unterdruckes im Larynx nicht zu einer intraluminalen Engstellung. Das Lumen bleibt infolge der dilatatorisch wirkenden Larynxmuskulatur stabil. Schnarchen geht jedoch mit einem größeren Atemfluß einher, der zu einem stärkergradigen Druckabfall mit drohender Stenosierung des Lumens führt (Bernoulli Effekt). Die Larynxmuskulatur kann dem nicht ausreichend entgegenwirken. Die Stenosierung wird bei adipösen Patienten zusätzlich durch submuköse Fetteinlagerungen verstärkt. Mit zunehmender Einengung des Lumens erhöht sich die inspiratorische Zwerchfellaktivität und verursacht eine weitere Abnahme des intraluminalen Druckes bis zum vollständigen Verschuß des Lumens mit Apnoe. Je nach Dauer der Apnoe fällt der P_{aO_2} ab und der P_{aCO_2} kann ansteigen. Die Apnoe wird mit einer geräuschvollen Aufweckphase („arousal“) beendet und der Schnarchvorgang beginnt von neuem. Die Dauer der Apnoe beträgt mindestens 10 Sekunden und mehr; daneben kann es auch zu einer Hypopnoe mit vermindertem Atemfluss und einer geringen Abnahme der Hb Sättigung mit O_2 und/ oder einem Nachweis von „arousals“ im EEG kommen. Apnoe/Hypopnoe (AHI) Ereignisse treten besonders im REM-Schlaf auf und können bis 100mal/Nacht polysomnographisch registriert werden. Es besteht durch die häufigen Aufweckphasen ein nicht erholsamer Schlaf und das Schlafdefizit verursacht eine exzessive Tagesmüdigkeit. Ein OSAS ist behandlungsbedürftig, wenn mindestens ≥ 15 AHI Ereignisse in der Nacht mit und ohne Symptome nachweisbar sind (AHI= Apnoe/Hypopnoe Index: Zahl der Apnoe- und Hypopno-Phase geteilt durch die Summe der Schlafstunden). Die führenden Symptome eines OSAS sind Schnarchen und exzessive Tagesmüdigkeit. Im Hinblick auf die Diagnose eines OSAS besteht für diese Symptome jedoch nur eine geringe Sensitivität (hoher prozentualer Anteil einer richtig positiven Diagnose) und Spezifität (niedriger prozentualer Anteil einer falsch negativen Diagnose). Eine Polysomnographie im Schlaflabor ist zur Klärung der Diagnose erforderlich. Adipöse Patienten (Body Mass Index

> 30 kg/m²) sind besonders häufig an einem OSAS erkrankt. Normalgewichtige leiden eher selten unter einem OSAS.

Patienten mit OSAS haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komorbiditäten, verbunden mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität.

Koronare Herzkrankheiten haben ein vermehrtes Risiko für koronare Ereignisse. Eine strenge Assoziation besteht zwischen OSAS und Vorhofflimmern sowie anderen kardialen Arrhythmien (Bradykardie/ Tachykardie Syndrom). Eine Herzinsuffizienz kann sich in Kombination mit

einem OSAS verschlechtern. Als eine Folge von Gasaustauschstörungen mit O₂-Entsättigung des Hb kommt es zu einer pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzbelastung und Rechtsherzinsuffizienz.

Eine effektive Behandlung des OSAS ist die nasale Überdruckbeatmung (CPAP = Continuous Positive Airway Pressure) zur Vermeidung des intraluminalen Verschlusses der oberen Atemwege.

20.2 Zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom

Das zentrale Schlaf-Apnoe-Syndrom ist definiert als Apnoe Phasen während des Schlafes assoziiert mit einer Inaktivität der Atemmuskulatur. Die Ursache ist eine periodisch auftretende fehlende neurale Stimulation der Atemmuskulatur. Resultierende Gasaustauschstörungen sind die Folge. Das zentrale Schlaf-Apnoe-Syndrom kann idiopathisch auftreten. Meist kommen als Ursache neurologische Erkrankungen mit Beeinträchtigung der zentralen Kontrollfunktionen infrage. Die Diagnose wird polysomnographisch mit dem Nachweis von Apnoe Phasen verbunden mit fehlender Aktivität der Atem- und Bauchmuskulatur (≥ 5 zentrale Apnoe- und/oder Hypopnoe-Phasen/Schlafstunde). Als Behandlungsmaßnahmen kommen eine O₂-Insufflation, eine nasale CPAP-Therapie oder eine nichtinvasive nasale Maskenbeatmung in der Nacht in Betracht.

21. Grundzüge der Belastungsphysiologie

21.1 Durchführung der Belastungsteste

Belastungsteste bei Gesunden und Individuen mit Herz-/Lungenerkrankungen ermöglichen die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Im Gutachterwesen ist zwischen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit zu unterscheiden. Belastbarkeit bedeutet eine noch maximale Leistung ohne physiologische Normabweichungen. Die körperliche Leistungsfähigkeit kann höher als die Belastbarkeit sein, jedoch assoziiert mit pathophysiologischen Auswirkungen.

Die bevorzugte Überprüfung der Belastungstoleranz ist die Spiroergometrie. Die Graduierung der Belastung ist exakt möglich und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei Kontrolluntersuchungen zuverlässiger. Die Belastung erfolgt nach dem Rampen- oder Stufenprotokoll. Beim Stufentest wird die Dauer jeder Stufe mit 3 – 6 Minuten eingestellt. Beim Rampenprotokoll ändert sich die Belastung gleichmäßig alle 15 Sekunden. Protokolle mit minütlicher Steigerung werden als „Incremental Test“ bezeichnet. Die Belastungsstufen werden gemäß dem eingeschätzten körperlichen Zustand vorgegeben. Die Überprüfung der Belastungstoleranz kann auch auf dem Laufband sowie im 6 - Minuten - Gehtest erfolgen. Beim 6 - Minuten - Gehtest wird die Gehstrecke gemessen, die der Patient ebenerdig zurücklegt. Das Gehtempo kann der Patient selbst wählen. Während des Testes wird die O₂-Sättigung des Blutes gemessen. Der Test erfolgt in Begleitung eines Untersuchers. Die Belastung auf dem Laufband ist im Hinblick auf die abzuschätzenden Belastungsgrade unsicher. Die Analyse der Blutgase ist während der Belastung nicht möglich (Schwierigkeit der Kapillarblutentnahme); ebenso entfällt die Blutdruckmessung und die EKG-Ableitungen sind meist mangelhaft. Der Armkurbel-Ergometer Test ist bei Lungenerkrankungen kritisch zu beurteilen, da durch die Armbewegungen die Aktivität der akzessorischen Atemmuskulatur beeinträchtigt sein kann. Alle Teste sollten unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Die zur Verfügung stehenden Meßsysteme bei der Durchführung der Spiroergometrie ermöglichen die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme, der CO₂-Abgabe, der Ventilation, des endexpiratorischen PO₂ und PCO₂. Die Entnahme von Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen zur Analyse der Blutgase ist möglich. Gleichzeitig können die EKG-Ableitungen mitgeschrieben und der Blutdruck gemessen werden.

Aus den ermittelten Funktionsergebnissen ergibt sich ein Datenbild, das die körperliche Belastungstoleranz beschreibt.

Belastungsinduzierte physiologische Änderung der beteiligten Funktionsgrößen

Bei der körperlichen Belastung kommt es zu beträchtlichen Änderungen in den beteiligten Funktionsgrößen (Abb.54.):

1. Der Anstieg des Atemflusses und die Zunahme des Atemzugvolumens führen zu einer Erhöhung der resistiven und elastischen Widerstände.
2. Kardiovaskulär kommt es zu einem Anstieg der Herzfrequenz mit einer Zunahme des Herzzeitvolumens, des venösen Rückstromes und einer vermehrten pulmonalen Perfusion.
3. Durch die Zunahme der Ventilation und pulmonalen Perfusion nehmen in Ruhe die bestehenden regionalen Inhomogenitäten von Ventilation/Perfusion ab.
4. Der Pulmonalarteriendruck und der Druck in den pulmonalen Kapillaren steigt an. Der erhöhte Füllungsdruck im linken Ventrikel als Folge der Zunahme des HZV geht mit einem erhöhten Druck in den venösen Kapillaren einher.
5. Die erhöhte Lungenperfusion führt zu einer Rekrutierung und Erweiterung der Kapillaren. Es kommt zu einem Abfall des pulmonalen Gefäßwiderstandes.
6. Durch die Rekrutierung zusätzlicher Kapillaren und Erweiterung der pulmonalen Gefäße mit gleichzeitiger vermehrter Durchblutung erhöht sich die Diffusionskapazität.
7. Während der Belastung kommt es zu keiner Änderung in dem arteriellen PO_2 und PCO_2 .
8. Im Bereich der Muskelzellen ändert sich durch den Anstieg des PCO_2 im Blut die O_2 -Affinität des Hämoglobins. Die O_2 -Bindungskurve verschiebt sich nach rechts und die Abgabe von O_2 an die Zellen wird erleichtert.
9. In der Peripherie bewirkt die Zunahme der Durchblutung die Eröffnung von Kapillaren und verbessert den Antransport von O_2 an die Gewebezellen.

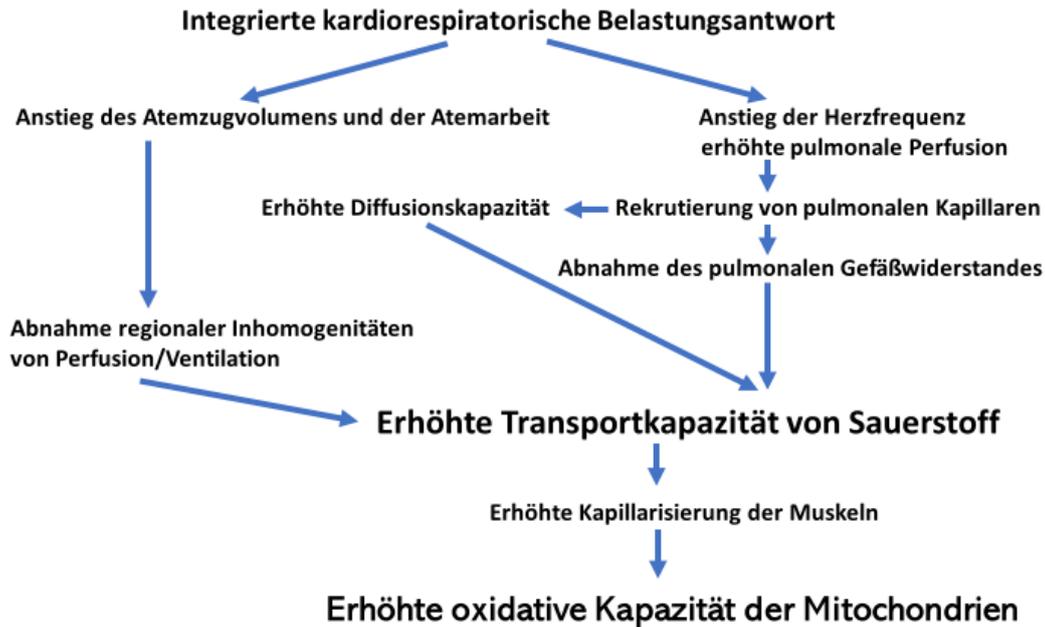


Abb.54. Integrierte belastungsinduzierte Funktionsabläufe zum Transport des Sauerstoffes von der Außenluft bis zur Atmungskette in den Mitochondrien.

HZV und $\dot{V}O_2$ steigen sowohl bei Gesunden als auch bei kardiopulmonalen Erkrankungen belastungsabhängig linear an. $\dot{V}O_2$ kann sowohl nach dem Fickschen Gesetz als auch mit Hilfe ventilatorischer Parameter ermittelt werden. Die Ermittlung des HZV ist allerdings nur invasiv mittels Herzkatheter möglich. In der Spiroergometrie ist die O_2 -Aufnahme durch die Analyse der Atemluft die gängige Methode.

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}_E (F_{IO_2} - F_{EO_2}).$$

F_{IO_2} = Inspiratorische O_2 -Konzentration; F_{EO_2} = Expiratorische O_2 -Konzentration.

Der Anstieg der O_2 -Aufnahme erreicht in Bezug zum Grad der körperlichen Belastung einen maximalen Wert $\dot{V}O_{2max}$, der von dem jeweiligen Trainingszustand des Individuums abhängig ist. Es gibt somit keinen verbindlichen Höchstwert für $\dot{V}O_{2max}$. $\dot{V}O_{2max}$ beschreibt am zuverlässigsten die individuelle körperliche Leistungsfähigkeit. Der lineare Anstieg der CO_2 -Abgabe ist vergleichsweise zum Anstieg von $\dot{V}O_2$ zunächst steiler. Die Energiegewinnung erfolgt bei leichteren und mittleren Belastungen vorrangig aus der Oxydation von Fettsäuren (80%) und nur zu 20% aus der Oxidation von Kohlehydraten. Mit zunehmender Belastung wird die Zellenergie jedoch durch die Oxidation von Kohlehydraten bereit

gestellt. Der steilere Verlauf der linearen $\dot{V}CO_2$ -Kurve nähert sich zunehmend der $\dot{V}O_2$ -Kurve. Am Schnittpunkt ist die $\dot{V}CO_2$ -Abgabe genau so groß wie die $\dot{V}O_2$ -Aufnahme. Die weitere Belastungszunahme ist trotz der Sauerstoffaufnahme nicht mehr vollständig aerob möglich und erfordert eine zusätzliche anaerobe Energiegewinnung. Der Übergang von dem aeroben zum zusätzlichen anaeroben Stoffwechsel wird als anaerobe Schwelle („anaerobic threshold, AT“) bezeichnet. Die Bezeichnung „respiratorischer Quotient (RQ)“ ist außerdem geläufig. Der anaerobe Stoffwechsel geht mit einer Umwandlung von Pyruvat in Laktat einher (anaerobe Energiegewinnung). Schon vor dem Auftreten der anaeroben Schwelle kommt es zu einer Laktatproduktion aus Pyruvat. Zunächst kann diese Laktatmenge durch die Leber, Niere und Herz zu Pyruvat metabolisiert und dem Zitronensäurezyklus erneut zugeführt werden. Bei weiterer Belastungszunahme und damit erhöhter Muskelaktivität übersteigt die Laktatproduktion die Laktatverstoffwechslung und es kommt zu einem Laktatüberschuß. Laktat⁻ - Anionen treten in den extrazellulären Raum über. Durch die Bindung mit H⁺ - Protonen entsteht Milchsäure und eine Laktatazidose im Blut (anaerobe Energiegewinnung). Die erhöhte Laktatproduktion der Muskelzellen erfolgt, obgleich die O₂-Aufnahme weiter ansteigt. Der Grund dafür ist, dass die oxidative Energiebereitstellung durch die Mitochondrien mit zunehmender Muskelaktivität überfordert ist. Die anaerobe Energiegewinnung ersetzt nicht die aerobe Energiebereitstellung sondern ist eine Ergänzung. Es kann durch eine O₂-unabhängige Glykolyse zusätzlich ATP synthetisiert werden. Die extrazelluläre Bindung von Laktat⁻ - Anionen mit H⁺- Ionen dissoziiert und die H⁺- Protonen werden durch Bikarbonat gepuffert. Die entstehende Verbindung H₂CO₃ zerfällt und es entsteht CO₂ und H₂O (CO₂-Transport im Blut). Die Akkumulation von CO₂ im Blut induziert über die CO₂-Chemorezeptoren im Atemzentrum einen Ventilationsanstieg. Durch die erhöhte CO₂-Eliminierung kann der arterielle pH und PaCO₂ konstant normal gehalten werden. Während die Beziehung zwischen der O₂-Aufnahme bei zunehmender Belastung linear bleibt, ist der Verlauf der CO₂-Abgabe und der Ventilation ab einem RQ > 1 nicht nur stärkergradig erhöht sondern auch leicht kurvilinear (Abb.55.). Der gemischt-venöse P_{O₂} fällt während der Belastung dramatisch ab. Die Folge ist eine Zunahme der Differenz zwischen dem arteriellen und gemischtvenösem O₂-Gehalt.

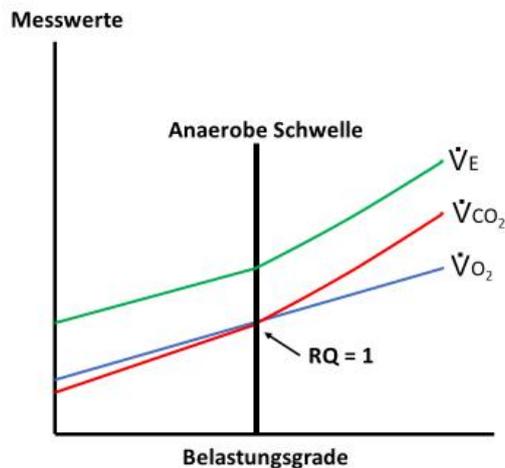


Abb.55. Verhalten der Funktionsgrößen von Ventilation, O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe während der körperlichen Belastung (s. Text).

Der Anstieg des Herzzeitvolumens ist dadurch relativ niedriger als die Ventilation für die O₂-Aufnahme. Die Blutgase liegen bei nicht außergewöhnlichen Belastungsgraden im Normbereich. Bei sehr hohen Belastungsgraden kann es allerdings zu einem Abfall des PaO₂ und PaCO₂ kommen. Die Hypokapnie ist eine Folge beträchtlicher Laktatbildungen mit Azidose und konsekutiver Ventilationssteigerung. Der Abfall des PaO₂ bei Höchstbelastung steht in Zusammenhang mit einem progressiven Anstieg der alveoloarteriellen PO₂ Druckdifferenz ($AaPO_2 = AaDO_2$) mit Werten von 20 bis 30 mm Hg bei maximal möglicher Belastung ($\dot{V}_{O_2 \text{ max}}$) normal trainierter Gesunder. Bei sportlichen Höchstleistungen (Athleten) kann die $AaPO_2$ ($AaDO_2$) auf 40 mm Hg ansteigen. Der Anstieg der $AaPO_2$ ist z.T. auf ein Mismatching von \dot{V} / \dot{Q} zurückzuführen. Mehrere Studien belegen auch, dass gerade bei körperlichen Höchstleistungen eine Limitierung der alveoloendkapillären O₂-Diffusion auftritt.

21.2 Belastung bei kardiopulmonalen Erkrankungen.

Gesunde Individuen überschreiten die anaerobe Schwelle bei etwa 50% bis 60% ihrer maximal möglichen O₂-Aufnahme. Ein intensives Muskeltraining ist mit einem Anstieg der anaeroben Schwelle und von $\dot{V}_{O_2 \text{ max}}$ verbunden und beschreibt z.B. den Trainingserfolg bei Sportlern.

21.3 Belastungsteste bei Patienten mit COPD

Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD leiden unter einer verminderten Belastungstoleranz. Dagegen zeigen Patienten mit milder COPD oder chronischer Bronchitis nur geringe Abweichungen von der Belastbarkeit Lungengesunder. Bei Patienten mit mäßiggradiger und schwerer COPD wird eine beträchtliche Einschränkung der Atemreserve festgestellt. Der Quotient \dot{V}_E/MWV (maximal expiratorisch gemessenes Atemminutenvolumen/maximal willkürliche Ventilation) nähert sich 100%. Die Atemreserve kann schon bei niedrigen Belastungsgraden erschöpft sein. Die Ventilation geht als Folge der obstruktiven Funktionsstörung mit einer Abnahme von V_T und einer erhöhten A_f einher. Als Folge der erhöhten A_f entwickelt sich eine zunehmende Lungenüberblähung (dynamische Überblähung) mit Abnahme der inspiratorischen Kapazität ($IC = VC - (V_T + ERV)$). Durch eine erhöhte A_f verkürzt sich die Expirationszeit und bei einem Lungenemphysem kommt es zu „gefangener Luft (air trapping)“ mit einer Vermehrung des endexpiratorischen Lungenvolumens. Diese dynamische Lungenüberblähung ist wahrscheinlich die vordergründigste Ursache für die eingeschränkte Belastungstoleranz. Die erhöhte A_f und die konsekutive Abnahme von V_T sowie die verminderte IC erfordern eine erhöhte Atemarbeit.

Patienten mit COPD haben nicht selten in Abhängigkeit vom Schweregrad der chronischen Erkrankung in Ruhe einen niedrigen PaO_2 . Unter der Belastung kann der PaO_2 sowohl ansteigen als auch progredient abfallen. Eine zunehmende Hypoxämie wird vorwiegend bei Patienten mit mäßiggradiger und schwerer COPD nachgewiesen. Inhomogenität von \dot{V}/\dot{Q} , arteriovenösen Shunts und Hypoventilation sind bei einer fortgeschrittenen COPD die Ursache von Gasaustauschstörungen. Die Inhomogenität von \dot{V}/\dot{Q} ist bei weitem der häufigste Grund für die Gasaustauschstörung. Bei sehr schweren Krankheitsverläufen kann es zusätzlich auch zu Diffusionsstörungen für O_2 kommen. Das Auftreten einer Hyperkapnie ist in Zusammenhang mit einem beträchtlichen Mismatching von \dot{V}/\dot{Q} zu sehen. Hinweise bestehen, dass eine Zunahme der Inhomogenität von \dot{V}/\dot{Q} bei schwerer COPD hauptsächlich eine Folge der mechanischen Auswirkungen der belastungsinduzierten dynamischen Lungenüberblähung ist. Bei schwereren Krankheitsverläufen der COPD kann es schon vor dem Belastungsende zu einem Abfall des PaO_2 und Anstieg des $PaCO_2$ kommen.

21.4 Belastungsteste bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen

Im Gegensatz zu Patienten mit COPD kommt es bei interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD=Interstitial Lung Diseases) nicht zu einer dynamischen Überblähung. Die eingeschränkte Belastbarkeit ist eine Folge der Lungenparenchym-versteifung (erniedrigte Compliance). Es ist eine vermehrte Atemarbeit aufgrund der erhöhten inspiratorischen Muskelaktivität zu leisten. Die niedrige Compliance bedingt ein vermindertes Atemzugvolumen und kompensatorisch eine erhöhte Atemfrequenz. Die Atemreserve kann schon bei niedrigen körperlichen Belastungen erschöpft sein und die Relation maximal erreichtes Atemminutenvolumen/willkürliche Ventilation nähert sich 100%. Die anaerobe Schwelle ist je nach Ausmaß der Erkrankung erniedrigt. Eine Vergrößerung des physiologischen Totraumes, ein Mismatching von Ventilation/Perfusion, ein deutlich erniedrigter gemischtvenöser PO_2 sind die Ursache für eine oft schon bei niedrigen körperlichen Belastungen auftretende Hypoxämie. Außerdem kann ein rechts-links Shunt die Hypoxämie verstärken. Mit einem erniedrigten PaO_2 einhergehend kommt es zu einem Anstieg der $AaPO_2$ bzw. $AaDO_2$. Die $PaCO_2$ -Werte können unter der Belastung sowohl ansteigen (sich entwickelnde Hypoventilation als Folge einer zunehmenden Erschöpfung der Atemmuskulatur) als auch beträchtlich abfallen (Hyperventilation) oder bei noch möglicher angepaßter Ventilation normal bleiben. Pulmonale Gasaustauschstörungen mit einer arteriellen Hypoxämie und Erhöhung von $AaPO_2$ treten schon bei einer milden ILD auf und sind ein wichtiger Hinweis auf eine Früherkennung einer ILD. Eine Belastungsuntersuchung ist daher umso wichtiger, wenn über eine Belastungsdyspnoe von Patienten geklagt wird und atemmechanische Störungen in der Lungenfunktion noch nicht nachweisbar sind.

21.5 Belastungsteste bei Adipositas

Das Ausmaß der Übergewichtigkeit bestimmt die Reaktion der beteiligten Funktionsgrößen. Die Übergewichtigkeit bedingt eine erniedrigte Compliance der Thoraxwand und des Lungenparenchyms. Es besteht ein erhöhter Energiebedarf. Die O_2 -Aufnahme ist in Relation zum Körpergewicht ($\dot{V}O_2/kg$) vermindert. Der Anstieg der O_2 -Aufnahme ist jedoch noch normal ($\Delta\dot{V}O_2/\Delta$ Watt). Die anaerobe Schwelle ist gegen-

über Normalgewichtigen meist vermindert. Bei 50% der Übergewichtigen wurde eine diastolische Dysfunktion festgestellt. Mehrere Autoren vermuten, dass es durch die Übergewichtigkeit zu einer subklinischen Kardiomyopathie kommt. Als eine Folge des vermehrten Energiebedarfs ist \dot{V}_E höher als bei Normalgewichtigen. Die Beziehung \dot{V}_E/MWV (maximal willkürliche Ventilation berechnet nach $FEV_1 \times 40$) ergibt meist einen fälschlich niedrigen Wert und täuscht damit noch ausreichende Atemreserven vor. Wenn die Parameter messtechnisch ermittelt wurden, konnten bei beträchtlicher Adipositas extrem hohe Abnahmen der Atemreserven festgestellt werden. V_T ist meist erniedrigt und A_f kompensatorisch erhöht. Das Ventilationsmuster entspricht einer restriktiven Ventilationsstörung. Eine Hypoxämie und erhöhte $AaPO_2$ -Werte können häufig schon in Ruhe gemessen werden. Die Erhöhung von \dot{V}_E und eine noch normale Beziehung V_D/V_T verursachen eine alveoläre Hyperventilation und einen Abfall des $PaCO_2$.

Eine Adipositas ist nicht selten mit einer kardiopulmonalen Erkrankung kombiniert und die Abgrenzung von Funktionsstörungen, die auf die Adipositas zurückzuführen sind, ist dadurch erschwert. Eine Adipositas per se ist unzweifelhaft eine bedeutende Ursache für eine limitierte Belastungstoleranz.

21.6 Belastungsinduzierte hämodynamische Funktionsänderungen bei Gesunden und pulmonalen Erkrankungen

Bei Gesunden stehen der Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) und die Sauerstoffaufnahme ($\dot{V}O_2$) in einem linearen Zusammenhang. Sowohl das Schlagvolumen als auch die Herzfrequenz nehmen zu. Bei gut trainierten Individuen kann es zu einem Anstieg des HZV auf das Fünffache des Ruhewertes kommen. Belastungsinduziert steigt der systolische nicht jedoch der diastolische Blutdruck an. Es kommt zu einer Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes und zu einer Rekrutierung pulmonaler Gefäßreserven.

Bei chronischen Lungenerkrankungen kommt es in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankungen zu einer Verengung und/oder Zerstörung der Lungengefäße. Diese pathologischen Veränderungen und eine zusätzliche hypoxische Vasokonstriktion sind die Ursache für einen sekundären Pulmonalarterienhochdruck. Die fortschreitende Progression aller Lungenerkrankungen bewirkt im Verlaufe eine Rechtsherzbelastung mit Ventrikelhypertrophie und Rechtsherzinsuffizienz.

Die kardiale Antwort bei einer COPD und ILD ist ähnlich. Im Vergleich zu einer COPD und ILD besteht bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie eine bedeutend schlechtere Hämodynamik. Bei primären pulmonalen vaskulären Erkrankungen ist der lineare Anstieg des HZV in Bezug auf die vorgegebenen Belastungsgrade niedriger als bei Patienten mit COPD und ILD. Diese Tatsache ist vermutlich auf eine erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels zurückzuführen. Die Nachlast ist definiert als der Druck, der in der Arteria pulmonalis besteht und gegen den das rechte Herz anpumpen muß. Die Folge ist eine Minderung des Schlagvolumens. Der hohe Druckanstieg ist proportional dem HZV unter Belastungsbedingungen und weist auf ein Defizit von pulmonalen Gefäßreserven.

Anmerkung: Die Größe des Schlagvolumen des Herzens wird durch die die Vorlast (Volumenfüllung des linken Ventrikels am Ende der Diastole und durch die Nachlast (Einflüsse die dem Auswurf der Ventrikel entgegenwirken) sowie durch die Kontraktilität des Herzmuskels bestimmt.

Ausgewählte Literatur

Roca J, Rabinovich R. Clinical exercise testing. In: Lung function testing. European Respiratory Monograph 31, 2005; 10: 146-165.

Kursbuch Spiroergometrie. 2.Auflage. Hrsg. R F Kroidel, S Schwarz, B Lehnigk. Thieme Verlag, 2010.

ATS/ACCP statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. Am J Respir Crit Care Med, 2003; 167: 211-277.

22. Normalwerte (PaO₂, PaCO₂, pH, Bikarbonat, $\dot{V}O_2$)

Der pH-Wert des arteriellen Blutes liegt normalerweise bei 7,37 bis 7,45. Das venöse Blut weist einen pH-Wert von 7,26 bis 7,46 auf.

Die Bicarbonat-Konzentration im Blut liegt bei 21 bis 26 mmol/l. Dieser Wert gilt sowohl für das arterielle als auch für das venöse Blut.

Der Kohlendioxid-Partialdruck (PaCO₂) beträgt im arteriellen Blut 35 bis 46 mm Hg.

Der Sauerstoff-Partialdruck (PaO₂) liegt im arteriellen Blut bei 75 bis 105 mm Hg (Altersabhängigkeit). Der PaO₂ nimmt mit zunehmendem Alter ab und die AaPO₂ zu. Mit Hilfe einer Regressionsgleichung ist der altersentsprechende normale PaO₂ berechenbar:

$$\text{PaO}_2 \text{ (mmHg)} = 100 - 0,26 \text{ mal Alter (Jahre)}^*$$

Eine genauere Berechnung der Normalwerte für die Sauerstoffspannung im arteriellen Blut berücksichtigt nicht nur die Altersabhängigkeit sondern auch den Body Mass Index (BMI = Körpergewicht in Kg/Körpergröße -100):

$$\text{PaO}_2 \text{ (kPa)} = 19,15 - (0,052 \times \text{Alter}) - (0,075 \times \text{BMI}) - (0,076 \times \text{PaCO}_2)^{**}$$

In Europa ist zunehmend die Angabe des PaO₂ und PaCO₂ in kPa gebräuchlich. In Nord Amerika wird die Angabe in mmHg bevorzugt. 1 kPa = 7,5 mmHg. 1 mmHg = ~1 Torr.

Ulmer WT, Nolte D, Lecheler J and Schäfer T. Die Lungenfunktion; Methodik und klinische Anwendung, 6. ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001*.

European Respiratory Monograph. Lung Function Testing. Monograph 31, 2005; Seite 107**.

Cerveri I, Zoia MC, Spagnolatti, et al. Am Rev Resp Care Med 1995; 152: 934-941**.

AaPO₂(AaDO₂) beträgt in Ruhe 9,5 bis 10 mmHg.

$\dot{V}O_2\text{max/kg}$ (nach Jones):Männer: $60 - (0,55 \times \text{Alter})$ ml/kg/minFrauen: $48 - (0,37 \times \text{Alter})$ ml/kg/min **$\dot{V}O_2\text{max}$ (nach Wassermann):**(Männer) = $KG_i \times [50,72 - (0,372 \times \text{Alter})] + 6 \times (KG_{\text{aktuell}} - KG_i)$
ml/min(Frauen) = $(KG_i + 43) \times [(22,78 - 0,17 \times \text{Alter})] + (6 \times (KG_{\text{aktuell}} - KG_i))$
ml/min $KG_i = 0,79 \times KH - 60,7$ (Männer) $KG_i = 0,65 \times KH - 42,8$ (Frauen) **W_{max} (nach Wasserman):**Männer: $(KG \times (50,72 - 0,372 \times \text{Alter}) - 5,8 \times KG - 151) / 10,1$ Frauen: $(43 + KG) \times (22,78 - 0,17 \times \text{Alter}) - 5,8 \times KG - 151) / 10,1$ **Abkürzungen:**

HR = Herzfrequenz (Schläge/min)

 KG_i = Gewicht ideal in kg, KH = Größe in cmW = Watt ($\text{kg} \times \text{m}^2/\text{s}^3$)**Umrechnungen:****1 mmHg = 0,133 kPa****1 mmHg = 1,333 hPa.****1 Torr \approx 1 mmHg (0,99999983814461 mmHg)**

23. Empfohlene Funktionsgleichungen

Atemminutenvolumen:

$$\dot{V}_E = V_T \times Af \text{ (l/min)}$$

$$\dot{V}_E = \dot{V}_A + \dot{V}_D$$

\dot{V}_E wird in der Expiration gemessen

Atemreserve(BR):

$$BR = (MVV - \dot{V}_E \text{ aktuell}) \times 100/MVV \text{ (\%)},$$

$$BR = (MVV - \dot{V}_E \text{ (l)})$$

BR = Anteil des bei der Belastung erbrachten Atemminutenvolumen in Bezug zu dem maximal möglichen Atemminutenvolumen.

Maximal willkürliches Atemminutenvolumen = Maximal mögliche Ventilation (MVV): $FEV_1 \times 40$ (bei COPD und Emphysem).

BR beträgt normalerweise $> 15\text{l/min}$ oder $>20\%$ der maximal willkürlichen Ventilation.

Alveoläre Ventilation:

$$\dot{V}_A = K \times \frac{\dot{V}_{CO_2}}{PaCO_2}$$

\dot{V}_A ist bestimmt unter BTPS Bedingungen, \dot{V}_{CO_2} unter STPD Bedingungen. K ist dann eine Umrechnungskonstante von STPD nach BTPS und gleich 0,863.

Statische Compliance;

$$C_{\text{stat}} = \frac{\text{Volumenänderung}}{\text{Transpulmonale Druckänderung}} \quad (\text{l/cm H}_2\text{O})$$

Transpulmonaler Druckdifferenz: Munddruck – Intrapleuraldruck. Der intrapleurale Druck wird mittels einer Ösophagussonde 5 cm oberhalb des Mageneinganges gemessen und entspricht weitgehend dem Intrapleuraldruck.

Normalwert: 200 ml/cm H₂O.

Spezifische Compliance:

Da die Compliance vom Lungenvolumen abhängt, ist es erforderlich, die statische Compliance in Relation zu dem Lungenvolumen anzugeben (FRC = TGV).

$$\text{Spezifische Compliance} = \frac{\text{Statische Compliance}}{\text{Lungenvolumen}}$$

Bei einem Lungenemphysem ist die Compliance erhöht und bei einer Lungenfibrose erniedrigt.

Gesetz von Hagen-Poiseuille (Voraussetzung laminare Strömung):

$$\dot{V} = \frac{(P_1 - P_2) \pi r^4}{8 \eta l}$$

Atemwegswiderstand(R):

$$R = \frac{(P_1 - P_2)}{\dot{V}} = \frac{\text{Treibender Druck}}{\text{Atemstromstärke}} \quad (\text{cm H}_2\text{O/l/s; kPa/l/s})$$

Treibender Druck: Munddruck -Alveolardruck.

Bodyplethysmographische Bestimmung des Widerstandes bei Ruheatmung; Normalwerte: bis 3,0 cmH₂O/l/s; 0,3 kPa/l/s.

Berechnung des physiologischen Totraumes nach Bohr :

$$V_D/V_T = P_{ACO_2} - \text{gemischt expirierter } P_{ECO_2}/P_{ACO_2}$$

Normalwert: 0,3.

Berechnung der alveolo-arteriellen O₂-Druckdifferenz (AaPO₂ (AaDO₂)):

Berechnung des alveolären O₂-Druckes (PAO₂):

$$PAO_2 = \text{insp. } PO_2 - (P_{ACO_2} \times \text{Faktor } a).$$

$$a = 1/R = 1,25$$

$$R = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} = 0,8$$

$$AaPO_2 \text{ (AaDO}_2\text{)} = P_{AO_2} - P_{aO_2}.$$

Normalwerte in Ruhe 9 bis 10 mm Hg, bei Belastung bis 20 mm Hg.

R entspricht RQ = 0,8 und ist bei der Berechnung zu berücksichtigen, da die CO₂-Abgabe nicht gleich der O₂-Aufnahme ist.

O₂-Kapazität: [Hb] x 1,34ml O₂/g Hb/dl Blut.

1 g Hb bindet 1,34 mlO₂/dl Blut, wenn Hb vollständig mit O₂ gesättigt ist. Bei einem Gesunden mit einem Hb von 15 g/dl beträgt die O₂-Kapazität im Blut **20,1 ml O₂/dl Blut**.

O₂ Sättigung des Hämoglobin:

SO₂ = ml O₂/gHb/dl Blut dividiert durch 100% gesättigtes Hb mit O₂.

$$SO_2 = \frac{\text{mlO}_2[\text{gHb/dl}]}{\text{O}_2 \text{ Kapazität}} \times 100$$

O₂-Gehalt des Blutes:

Der O₂-Gehalt des Blutes ist die Summe des an Hb gebundenen O₂ und des im Blut physikalisch gelösten O₂. Die Löslichkeit von O₂ im Blut beträgt: 0.0031 ml O₂/dl Blut/mm Hg

$$\text{O}_2\text{-Gehalt} = [1,34 \text{ ml O}_2/[\text{Hb}] \times \text{O}_2 \text{ \%Sättigung}] + [\text{PaO}_2 \times (0.0031)].$$

Normaler O₂-Gehalt im Blut: 1,34 ml O₂/g 15/dl x 0,97SO₂ + (100 mm Hg x 0,0031ml O₂/dl/mm Hg) = **19,80 ml/dl**.

(Hüfner berechnete in vivo 1,34 ml O₂/g Hb;

$$\text{O}_2\text{-Transport} = \text{HZV} \times \text{O}_2\text{-Gehalt im Blut (l/min)}.$$

$$\text{O}_2\text{-Transport} = \text{HZV} \times (1,34 \text{ ml O}_2/[\text{Hb}] \times \text{O}_2 \text{ \%Sättigung}) + (\text{PaO}_2 \times 0.0031).$$

Säure-Basen-Haushalt:

Henderson-Hasselbalch Gleichung:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \times \text{PaCO}_2}$$

pK gleich 6,1; Löslichkeitskoeffizient α für CO₂ gleich 0,03 ml/dl/mmHg.

Pulmonale Diffusionskapazität für CO (DL_{CO} = TL_{CO}):

Der Ermittlung von DL_{CO} liegt das Fick'sche Gesetz zugrunde:

$$\dot{V}_{\text{gas}} = D_L \times (P_1 - P_2),$$

nach DL_{CO} aufgelöst:

$$D_{\text{LCO}} = \dot{V}_{\text{CO}} / (P_1 - P_2).$$

P₁ entspricht dem alveolären Partialdruck für CO (P_{ACO}) und P₂ dem kapillären Druck für CO, der gleich Null ist. Die Gleichung für DL_{CO} lautet dann:

$$DL_{CO}(TL_{CO}) = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{ACO}} \text{ (mmol/l/min/kPa)}$$

Bestimmung des Gefäßwiderstandes im Pulmonalkreislauf:

$$\text{Widerstand (R)} = \frac{\text{Mittlerer Pulmonalarteriendruck} - \text{Mittlerer linker Vorhofdruck}}{\text{Pulmonaler Blutfluss (HZV)}}$$

Multipliziert mit 79,9, Umwandlung von Wood Einheiten in $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$.

Normalwert: $144 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ oder $1,4 \text{ mm Hg/l/min}$.

Ficksche Gleichung für die O₂-Aufnahme:

$$\dot{V}_{O_2} = \text{HZV} \times (\text{arterielle O}_2\text{-Gehalt} - \text{gemischtvenösen O}_2\text{-Gehalt}).$$

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E (F_{IO_2} - F_{EO_2}).$$

F_{IO_2} = Inspiratorische O₂-Konzentration; F_{EO_2} = Expiratorische O₂-Konzentration.

Dimension: ml/min.

O₂-Puls:

$$\frac{\dot{V}_{O_2}}{\text{HR}} = \text{SV} \times (\text{arterielle O}_2\text{-Gehalt} - \text{gemischtvenöser O}_2\text{-Gehalt})$$

HR = Herzfrequenz(1/min), SV = Schlagvolumen(ml)

Altersabhängige maximale Herzfrequenz (HR):

$$\text{Maximale HR} = 210 - [0,65 \times \text{Alter (Jahre)}].$$

Berechnung der venösarteriellen Beimischung (Shunt):

$$\frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_T} = \frac{C_{CO_2} - C_{aO_2}}{C_{CO_2} - C_{vO_2}}$$

\dot{Q}_s/\dot{Q}_T (%) entspricht dem Anteil des Shunt-Volumens an dem Gesamtblutvolumen in der Lunge. C_{CO_2} entspricht dem endkapillären O_2 -Gehalt, C_{aO_2} dem arteriellen O_2 -Gehalt, C_{vO_2} dem gemischtvenösen O_2 Gehalt. C_{CO_2} wird dem inspiratorischen O_2 Gehalt gleichgesetzt.

Atemäquivalent:

Verhältnis von Ventilation/ O_2 -Aufnahme (E_{QO_2}) und Ventilation/ CO_2 -Abgabe (E_{QCO_2}).

Die Atemäquivalente (dimensionslose Zahl) beschreiben die Atemeffizienz bzw. die Ökonomie der Ventilation. Normalerweise nimmt unter der Belastung E_{QO_2} zunächst ab und im Verlaufe der Belastung wieder zu („Badewanne“). Normalwerte für E_{QO_2} und E_{QCO_2} : 28 bis 32.

Körperliche Leistungsfähigkeit:

Die individuelle körperliche Leistungsfähigkeit (LF) wird durch die erbrachte körperliche Leistung (Watt) in Relation zum altersentsprechenden Referenzwert ermittelt:

$$LF(\%) = 100 \times W_{\max}/W_{\text{Ref.}}$$

Referenzwerte (nach P. Haber. Lungenfunktion und Spiroergometrie. 3. Aufl. Springer Verlag Wien, 2013):

Männer: $6,773 + 136,141 \times KO - 0,064 \times A - 0,916 \times KO \times A$

Frauen: $3,933 + 86,641 \times KO - 0,015 \times A - 0,346 \times KO \times A$

$KO(m^2) = 0,007148 \times M^{0,425} \times H^{0,725}$

M = Körpermasse in kg, H = Körpergröße in cm, KO = Körperoberfläche in m^2 , A = Alter in Jahren.